

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**RM MULTIPARAMÉTRICA EN EL ESTUDIO DE LOS
TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

MEMORIA TESIS DOCTORAL

BEATRIZ BREA ÁLVAREZ

MADRID, 2015

RM MULTIPARAMÉTRICA EN EL ESTUDIO DE LOS TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

MADRID, 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

DOCTORANDO:

BEATRIZ BREA ÁLVAREZ

Adjunta de la sección de Neurorradiología. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Puerta de Hierro- Majadahonda

DIRECTORAS:

TERESA FONTANILLA ECHEVESTE

Adjunta de la sección de Radiología Abdominal. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Puerta de Hierro- Majadahonda

Profesora asociada. Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

CONCEPCIÓN GONZÁLEZ HERNANDO

Jefe de Servicio. Servicio de Radiodiagnóstico.

Hospital Universitario Puerta de Hierro- Majadahonda

Profesora asociada. Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

**RM MULTIPARAMÉTRICA EN EL ESTUDIO DE LOS
TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES**

MEMORIA TESIS DOCTORAL

DEDICATORIA

A mis maestros, mis padres: Amparo y Tomás.

A mis compañeros de viaje: Manoli, Amparín, Tomás y Toño.

A mis hijos: Antonio y María Jesús. Porque sois preciosos.

A mi mejor elección: Jesús.

AGRADECIMIENTOS

A los Técnicos de Rayos y Enfermeras de Radiodiagnóstico del Hospital Puerta de Hierro: Jose, Rosa, Moni, Maribel, Ana, Pilar, Juan Carlos, Membri, Dori, Mati, Charo y... . No os quepa duda que sin vuestro trabajo no hubiera sido posible.

A los otorrinos, cirujanos, radioterapeutas, nucleares, patólogos y oncólogos por compartir conmigo la patología en el comité de tumores de cabeza y cuello.

A mis compañeros radiólogos que estuvieron pendientes de los casos (Prado, Ana P., Laura, Ana A. y Carmen) y que algunas, además, son mis amigas.

A mis “adjuntos”: Luis Ramos, Patricia, Agustín, Miguel y Maca por darme ánimos y estar en muchos momentos.

A David por su dedicación al conocimiento. A Rocío por acordarse de mí.

A los residentes: sois un estímulo y una diversión.

A Javier Minaya y Teresa Fontanilla por estar pendientes de mis estudios y hacerme tan fácil el trabajo.

A Javier Sánchez por ayudarme a diseñar las secuencias del estudio.

A Isabel Millán por hacer la estadística, por su dedicación y por mantener las ganas de hacer bien las cosas hasta el final.

A mis compañeras neurorradiólogas: A Gertrudis porque ha sido mi profesora y mentora, a Yolanda porque me ha escuchado y animado mucho.

A Mercedes porque me apoya, es mi amiga y por Isabel.

A Concha, mi jefa y tutora de tesis por tener tiempo cuando no lo tenía y por proponerme tantas cosas.

A Teresa, tutora de mi tesis por decirme en Monfragüe: “pónte una fecha y hazlo. Tu vales mucho” y por su entusiasmo por la radiología.

A mis padres y mis hermanos, los Telerín, han sido y son un apoyo y fuerza constante, os quiero mucho.

A mis sobrinos: El esfuerzo siempre vale la pena.

A mis hijos porque me hacen querer que las cosas se hagan bien.

A mi marido Jesús: GRACIAS por animarme, diseñar la página del estudio, corregir y ayudar a dar forma a la tesis y sobre todo, por estar conmigo.

<u>Índice</u>	<u>Pág</u>
<i>I. NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN.....</i>	<i>10</i>
<i>II. HIPÓTESIS.....</i>	<i>15</i>
<i>III. OBJETIVOS.....</i>	<i>17</i>
<i>IV. INTRODUCCIÓN</i>	<i>19</i>
<i>1. DEFINICIÓN</i>	<i>20</i>
1.1. Desarrollo embriológico	20
1.2. Anatomía macroscópica.....	22
1.3. Histología	26
1.4. Fisiología.....	27
<i>2. CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES</i>	<i>30</i>
2.1. Consideraciones generales	30
2.1.1. Diferenciación de los procesos de las glándulas salivales: procesos no neoplásicos	31
2.1.2. Epidemiología y etiopatogenia de los tumores de glándulas salivales	36
2.1.3. Aspectos clínicos de los tumores de glándulas salivales	38
2.2. Lesiones tumorales	39
2.2.1. Neoplasias epiteliales benignas	40
2.2.2. Neoplasias epiteliales malignas	47
2.2.3. Neoplasias de partes blandas mesenquimales benignas.....	52
2.2.4. Neoplasias de partes blandas mesenquimales malignas	54
2.2.5. Tumores hematolinfoides	55
2.2.6. Tumores secundarios	55
2.3. Graduación y estadificación de los tumores de glándulas salivales	56
2.4. Tratamiento de los tumores de glándulas salivales	59
<i>3. TÉCNICAS DE IMAGEN DE GLÁNDULAS SALIVALES</i>	<i>62</i>
3.1. Radiografía simple.....	64
3.2. Sialografía convencional.....	64
3.3. Ecografía	65
3.3.1. Ecografía en Modo B	65
3.3.2. Ecografía Doppler	66
3.3.3. Ecografía con contraste.....	67
3.3.4. Elastografía.....	67

3.4. Punción-Aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa.....	68
3.4.1. Punción-Aspiración con aguja fina.....	68
3.4.2. Biopsia con aguja gruesa.....	69
3.5. Gammagrafía.....	70
3.6. Tomografía por Emisión de Positrones (PET)- Tomografía Computadorizada (TC)	70
3.7. Tomografía Computadorizada (TC) y Sialografía con TC.....	71
3.8. Resonancia Magnética Multiparamétrica	73
3.8.1. RM morfológica	74
3.8.2. Imagen de perfusión.....	77
3.8.2.1. TC de perfusión	80
3.8.2.2. RM de perfusión	81
3.8.3. Imagen de difusión.....	87
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	92
1. PACIENTES Y MATERIALES DE ESTUDIO	93
2. METODOLOGÍA.....	95
2.1. Método morfológico	95
2.1.1. Protocolo de RM.....	95
2.1.2. Registro de pacientes	96
2.2. Método analítico.....	96
2.2.1. Análisis morfológico.....	96
2.2.2. Análisis de difusión	100
2.2.3. Análisis de perfusión.....	101
2.2.4. Estudio histológico	103
2.3. Método estadístico.....	103
VI. RESULTADOS.....	105
1. RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....	106
1.1. Características epidemiológicas	106
1.2. Características de imagen morfológicas	109
1.2.1. Definición de los bordes.....	109
1.2.2. Características de señal	112
1.3. Características de imagen avanzada	116
1.3.1. RM de difusión	116
1.3.2. RM de perfusión	120

2. RESULTADOS ANALÍTICOS	123
2.1. Adenoma pleomorfo	124
2.1.1. Lesión señal hiperintensa en T2 y realce intenso	124
2.1.2. Lesión con bordes bien definidos, señal hiperintensa en T2 y realce intenso	124
2.1.3. Lesión con valor $CDA \geq 1,3$, bordes bien definidos, señal hiperintensa, realce intenso	125
2.1.4. Lesión con curvas A-E, valor $CDA \geq 1,3$, bordes bien definidos, señal hiperintensa, realce intenso	125
2.1.5. Diagnóstico de AP con técnicas avanzadas.....	126
2.2. Tumor de Warthin	126
2.2.1. Lesión con señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.....	126
2.2.2. Lesión con bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado	127
2.2.3. Lesión con valor $CDA < 1,3$, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado	127
2.2.4. Lesión con curva tipo B, valor $CDA < 1,3$, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.....	128
2.2.5. Diagnóstico de Tumor de Warthin con Técnicas Avanzadas	128
VII. DISCUSIÓN.....	129
VIII. CONCLUSIONES	136
IX. GLOSARIO	139
X. ANEXOS.....	142
XI. BIBLIOGRAFÍA	144

I. NECESIDAD Y JUSTIFICACIÓN

Las glándulas salivales ofrecen una amplia variedad de tipos y subtipos histológicos de neoplasias benignas y malignas con tratamientos diferentes dependientes de su naturaleza así como de su localización y extensión (1, 2).

No hay un cuerpo de evidencia científica que establezca cual debe ser el procedimiento diagnóstico a seguir de forma que la variabilidad en la práctica clínica es habitual. Existen defensores de la ecografía como técnica accesible y barata pero sin duda asociada a un infradiagnóstico no solo en cuanto a la etiología del proceso sino también en cuanto a la localización y extensión del mismo. La PAAF es el procedimiento más costoefectivo pero no está exento de falsos positivos y negativos y ausencia de diagnósticos (sobre todo en los procedimientos realizados sin soporte de imagen o en aquellas lesiones de difícil acceso) y no evita la realización de pruebas de imagen necesarias para establecer la localización y extensión de la enfermedad, los otros dos pilares necesarios para planear el tratamiento. Además pone en riesgo la diseminación del tumor, incrementa el riesgo de recurrencia e incluso puede aumentar la extensión de la cirugía, dado que muchos autores abogan por la resección del tejido que es atravesado por la aguja (1, 3-5).

Con esta tesis que recoge la serie más larga publicada de tumores de glándulas salivales y también la mayor serie con evaluación mediante RM Multiparamétrica proponemos **el empleo de la RM como técnica de elección en el estudio de los tumores salivales** porque es necesario en el momento actual disponer de una técnica que:

1. Consiga una correcta definición de la anatomía determinando de manera precisa la localización y extensión de la enfermedad.

Los tumores salivales afectan de forma más frecuente a la parótida. El procedimiento quirúrgico sobre esta glándula exige saber si la lesión se sitúa en el lóbulo superficial o en el profundo, definidos por el nervio facial y la relación con la línea IS (línea que se extiende desde la división del nervio facial al conducto de Stenon). Los tumores superficiales pueden requerir solo parotidectomía superficial con menor riesgo de lesión del nervio facial. Los tumores por debajo de la línea IS se benefician de la escisión local porque asocian un menor volumen medio de hemorragia y por tanto un menor tiempo de cirugía.

La resección salival debe ser la menor posible para poder preservar la mayor cantidad de tejido parotídeo, inducir menos traumas y conseguir tiempos de cirugía menores. Por este motivo se han introducido algunas modificaciones quirúrgicas a la parotidectomía clásica. Los procedimientos de escisión local que resecan el tumor con el tejido normal adyacente o incluso la enucleación del tumor han demostrado grandes ventajas sobre la parotidectomía superficial como el menor tiempo de la cirugía, menor riesgo de lesión del nervio facial, menor deformidad facial, menor incidencia de síndrome de Frey y mejor preservación de la función glandular (6).

Además del tipo histológico la invasión de nervios mayores y la invasión extracapsular son las variantes que de forma conjunta asocian un índice predictivo más alto de afectación ganglionar en los tumores salivales (7, 8). Estos parámetros de extensión local se consiguen su mayor definición con la RM.

La extensión regional incluye el estudio de los ganglios linfáticos cervicales. En la enfermedad benigna la disección cervical es claramente innecesaria, sin embargo si se sospecha malignidad es esencial y se debe considerar de manera preoperatoria. Los índices globales de metástasis ganglionar cervical en malignidades salivales varían entre el 24 y 53% con una tendencia incrementada en los pacientes con tumores de alto grado (las metástasis histológicas se encuentran en el 12-45% de los pacientes sin afectación ganglionar clínica) (9,10).

2.- Poder establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas e incluso entre diferentes subtipos de lesiones de forma no invasiva previa al tratamiento.

La escisión local o parotidectomía superficial se lleva a cabo para tratar lesiones benignas, mientras que la parotidectomía total con o sin resección del nervio facial se lleva a cabo para tratar lesiones malignas.

Eng y cols. dicen que la incidencia de parálisis facial temporal después de la parotidectomía es del 56-57% y de lesión permanente del 2-7% (11). Esta morbilidad asociada a la lesión del nervio facial debe valorarse de forma conjunta al beneficio oncológico.

El tumor de Warthin es un tumor de lento crecimiento y muestra un escaso índice de transformación maligna (0,3%) por lo que hay algunos autores que creen en el seguimiento (12, 13) sobre todo en pacientes mayores y en los que tengan mayor

morbilidad quirúrgica y en aquellos tumores que se localizan en el lóbulo profundo, donde existe mayor riesgo de lesión del nervio facial. Otra alternativa terapéutica a este tumor es la enucleación con apertura de la cápsula y aspirado de la lesión dado que solo se asocia a un 2% de riesgo de recurrencia.

El adenoma pleomorfo es el tumor salival benigno más frecuente. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica porque asocia una tasa de transformación maligna del 5%, que aumenta con la duración del tumor. Además, a diferencia de lo que sucede con el tumor de Warthin, la enucleación y aspirado asocia tasas de recurrencia de hasta el 85% (3, 14, 15). Por tanto el tratamiento de elección es la parotidectomía superficial.

Dentro de los tumores malignos la estirpe más común es el carcinoma mucoepidermoide. Este tumor presenta características similares al adenoma pleomorfo, sin embargo al ser un tumor maligno el tratamiento debe implicar una cirugía más agresiva y amplia como es la parotidectomía total.

Por último, este trabajo se justifica porque aunque existen estudios en los que se describen las características de RM Morfológica de los tumores salivales (16-18) y hay publicadas series en las que se describen los hallazgos en imagen avanzada en los tumores de glándulas salivales intentando diferenciar procesos malignos y benignos (17, 19-22), hay pocos trabajos que combinen ambas técnicas (23-26). Además no hay ninguno que establezca el valor de cada una de forma independiente y combinada y que incluya un número tan grande de pacientes.

AUTOR /AÑO	NÚMERO Y TIPO DE PACIENTES	TÉCNICAS
Ikeda M. 2004	17 T. Malignos 19 T. Warthin	Morfológica, Difusión Perfusión
Motoori K. 2004	33 AP 13 T. Malignos	Morfológica, Difusión Perfusión
Wang J. 2001	97 T. de cabeza y cuello 32 T. salivales	Difusión
Habermann C. 2009	136 T. Salivales 43 AP 32 T. warthin	Difusión
Eida S. 2007	11 AP 10 T. Warthin 9 T. Malignos	Difusión
Eida S. 2010	52 T. Benignos 18 T. Malignos	Difusión Perfusión
Yabuuchi H. 2008	50 T. Benignos 36 T. Malignos	Difusión Perfusión
Yabuuchi H. 2003	22 T. Benignos 11 T. Malignos	Perfusión
Takashima S. 1993	79 Lesiones de cabeza y cuello (49 T. Salivales)	Morfológica Perfusión
Prades JM. 2007	68 T. Salivales (30 AP, 13 T. Warthin)	Morfológica, Difusión. Perfusión
Christie A. 2011	52 T. Benignos (29 AP y 17 T. Warthin) 27 T. Malignos	Morfológica
Brea B. 2015	128 T. Salivales (50 AP y 44 T. Warthin)	Morfológica, Difusión. Perfusión

II. HIPÓTESIS

La hipótesis de este trabajo es que la RM es la técnica de elección en el estudio preoperatorio de los tumores salivales. Su alta exactitud y su capacidad para valorar la lesión de forma global evitaría en muchos casos el empleo de otras técnicas como la punción-aspiración con aguja fina y la biopsia gruesa para el estudio citológico o histológico, y superaría a la tomografía computadorizada para la localización y estudio de extensión.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostración de la eficacia y utilidad de la RM Multiparamétrica (Morfológica-Avanzada) en el estudio preoperatorio de los tumores de las glándulas salivales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer los hallazgos de imagen básicos (RM Morfológica) de los grupos tumorales más frecuentes (Adenoma Pleomorfo y Tumor de Warthin).
2. Establecer los hallazgos de imagen avanzada (RM Avanzada- Biológica) de los grupos tumorales más frecuentes (Adenoma Pleomorfo y Tumor de Warthin).
3. Valorar la eficacia de la RM Morfológica frente a la RM Avanzada en los tumores de glándulas salivales.
4. Definir un algoritmo diagnóstico en el estudio de los tumores de glándulas salivales.
5. Proponer el protocolo de estudio de RM adecuado.
6. Descripción de los hallazgos epidemiológicos de los tumores de glándulas salivales diagnosticados en nuestro centro en el período comprendido entre Junio de 2008 hasta Diciembre del 2014.

IV. INTRODUCCIÓN

1 DEFINICIÓN

Las glándulas salivales se constituyen como un sistema de tres pares de acúmulos de tejido glandular exocrino denominado como “glándulas salivales mayores”. Existen dos pares de glándulas parótidas, dos submandibulares y dos sublinguales. Además hay otro grupo de entre 500 a 1000 glándulas salivales denominadas menores que corresponden a pequeños acúmulos glandulares distribuidos heterogéneamente en la submucosa de la cavidad oral, paladar, senos paranasales, faringe, laringe, tráquea y bronquios con una particular concentración en las regiones bucales, labiales, palatales y linguales (27-30). Se han visto también glándulas salivales menores heterotópicas en múltiples localizaciones, oído medio, cuello, mandíbula y conducto auditivo externo.

1.1 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

Las glándulas salivales comienzan su desarrollo hacia la 5^a-6^a semana de la vida embrionaria (31).

Histológicamente todas aparecen de un modo similar como yemas epiteliales sólidas en las paredes del estomodeo. Cada yema de cada glándula crece, se alarga y se ramifica formando una estructura de arborización maciza que permanece siempre conectada con su punto de origen. Los cordones sólidos en su extremo distal darán origen a los acinos secretores y en su lado más proximal se canalizan originando los ductos. En los acinos las células se diferencian según su proximidad a la luz ductal. Así las más cercanas maduran y forman las células acinares o tubuloacinares y la región periférica se transforma en células mioepiteliales (32). El mesénquima que rodea a este sistema de arborización sufre condensaciones celulares alrededor de estas ramificaciones y prolifera convirtiéndose en el estroma conectivo glandular, incluyendo vasos y nervios, y delimitando los lóbulos y lobulillos así como la cápsula glandular.

La glándula parótida es la primera en esbozarse en embriones de 8mm como un surco que se proyecta dorsalmente entre los procesos maxilar y mandibular del primer arco branquial. Continúa su crecimiento manteniendo una conexión con la cavidad bucal a nivel de la mucosa yugal. Esta glándula tiene características especiales que la diferencian de las otras dos. Por un lado es, que a pesar de ser la

primera en desarrollarse, su encapsulación es posterior al de las glándulas submandibular y sublingual. Este hecho es el responsable de que existan ganglios linfáticos intraglandulares a nivel parotídeo y no en las otras glándulas, ya que el desarrollo del sistema linfático cervical ocurre posterior a la encapsulación de las glándulas submandibular y sublingual pero antes de la encapsulación de las parótidas. Además durante el proceso de encapsulación el tejido glandular salival ectópico puede incluirse en ganglios linfáticos intra y periparotídeos lo que justifica la rara situación en la que un tumor salival se origine en ganglios linfáticos cervicales mientras las glándulas aparecen normales. Asimismo esta inclusión de ambos tejidos linfático y salival, puede jugar un papel en el desarrollo de los tumores de Warthin que solo ocurren en la glándula parótida y en la región periparotídea.

La otra diferencia importante de la parótida con respecto a las otras dos glándulas sucede porque durante la embriogénesis las yemas epiteliales se ramifican alrededor del nervio facial por lo que este nervio queda incorporado dentro del tejido parotídeo. Siendo por tanto la única de las tres en las que se encuentra un tronco nervioso intraglandular.

La glándula submandibular o submaxilar es visible en embriones de 13mm como un crecimiento epitelial sólido desde el suelo del surco gingivolingual. Crece rápidamente pero mantiene una comunicación con la cavidad oral.

La glándula sublingual es la última de las glándulas mayores en desarrollarse. Se detecta en embriones de 20 mm y, como la glándula submandibular, aparece a nivel del surco gingivolingual. Dado la proximidad en el origen de ambas glándulas, el conducto mayor de la glándula sublingual puede permanecer unido al conducto de la glándula submandibular, puede ser independiente del mismo o puede abrirse en la cavidad oral en varios conductos menores procedentes de nidos de tejido glandular.

Las glándulas salivales menores se desarrollan más tarde siendo reconocidas al final de la semana 12, en embriones de 62mm.

A pesar de este desarrollo morfológico en la fase embrionaria, las células secretoras glandulares no son activas y por tanto no producen secreción durante el desarrollo embriológico.

1.2 ANATOMÍA MACROSCÓPICA

LA GLÁNDULA PARÓTIDA

Es la mayor de las glándulas salivales, con un peso aproximado de 15 gramos y 6x4 centímetros de diámetros craneocaudal por anteroposterior. Tiene forma triangular estando el vértice del triángulo a la altura del ángulo mandibular.

Su superficie externa es convexa y prácticamente subcutánea. Se extiende desde el conducto auditivo externo (CAE) y arco cigomático al ángulo de la mandíbula siendo palpable sobre la rama de la mandíbula. Está limitada posteriormente por el músculo esternocleidomastoideo (que indenta la glándula) y la mastoides. Se separa medialmente de la vaina carotídea por el vientre posterior del músculo digástrico, la estiloides y los músculos asociados a esta apófisis. La glándula drena por un conducto principal largo de 7 cm, el conducto de Stenson o Stenon, que se extiende desde el extremo anterior glandular siguiendo un curso anterior por encima del músculo masetero, atraviesa el músculo buccinador y desemboca en el vestíbulo de la boca frente al segundo molar superior.

Toda la glándula está rodeada por una fascia extensión de la capa superficial de la fascia cervical profunda. Este hecho es responsable del dolor que se refiere cuando la glándula se inflama. En la región anterior e inferior glandular la fascia se engruesa para formar el ligamento estilomandibular, la única estructura que separa la porción inferior de la parótida, cola parotídea, de la glándula submandibular.

Aunque no existe una delimitación anatómica real quirúrgicamente se divide en dos lóbulos, superficial y profundo, por el curso del nervio facial. El lóbulo superficial es más grande y se sitúa externo al nervio facial. El lóbulo profundo es más pequeño y se extiende medialmente a través del túnel estilomandibular, entre el borde posterior de la rama de la mandíbula, el ligamento estilomandibular y la base del cráneo. En un 20% de los individuos se puede ver un lóbulo accesorio glandular de grosor variable que puede ser palpable y confundirse con patología. Se sitúa superficial al músculo masetero, superior al ducto de drenaje principal glandular y a veces está separado del resto de la glándula. Tiene un conducto de drenaje independiente, que drena en el conducto de Stenson.

El nervio facial normalmente no se visualiza en la imagen, excepto en su salida en el foramen estilomastoideo por lo que definir la división glandular desde el punto de vista de la imagen es difícil si no usamos otras referencias. Un método simple

para ver la localización del mismo es dibujar una línea virtual desde el borde lateral del vientre posterior del músculo digástrico y la vena retromandibular al borde lateral de la mandíbula (33, 34). Existen considerables variaciones en la anatomía intraparotídea del nervio facial pero lo más frecuente es que el nervio entre por la cara posteromedial de la glándula y se divida en dos troncos principales antes de dividirse en cinco ramas principales: temporal, cigomática, bucal, mandibular y cervical.

Existe otro tronco nervioso intraglandular, el nervio auriculotemporal. Es una rama del nervio trigémino que conecta con el nervio facial y sirve como una ruta potencial de extensión tumoral perineural (35).

La vascularización arterial glandular depende de la arteria carótida externa a través de dos ramas, la arteria transversa facial y la arteria maxilar. La transversa facial se dirige hacia delante siguiendo el conducto de Stenson. La arteria maxilar sale por el lóbulo profundo rodeando el cuello de la mandíbula y fosas infratemporal y pterigopalatina.

Las estructuras venosas en la parótida van paralelas a las arterias. La vena retromandibular (facial posterior) se forma de la fusión de la vena maxilar y la vena temporal superficial en la parótida y está generalmente localizada entre el nervio (superficial) y la arteria (profunda). Sale por el polo inferior y se anastomosa con la vena yugular externa.

Como ya se ha referido en el apartado del desarrollo embrionario existe tejido linfático intraglandular. Está formado por ganglios y canales linfáticos intraparotídeos. Contiene de 3 a 24 ganglios, casi todos en el lóbulo superficial, y varios periparotídeos que drenan a los niveles IIA, IIB y VA (36).

La glándula parótida tiene innervación simpática principalmente vasoconstrictora e innervación parasimpática secretomotora. Las fibras simpáticas se originan del plexo carotídeo y las parasimpáticas del nervio auriculotemporal. El componente secretomotor del nervio auriculotemporal se origina del nervio glosofaríngeo. Las fibras parasimpáticas secretomotoras dejan al nervio auriculotemporal en la glándula parótida. Cuando el nervio cruza la articulación temporomandibular contiene solo fibras sensitivas del scalp (del V par craneal). Todo este sistema de innervación vegetativo es responsable del origen del síndrome de Frey. Este síndrome, también llamado síndrome auriculotemporal o de sudoración gustatoria, es una complicación secundaria a la parotidectomía. Se produce porque tras la

resección quirúrgica las fibras secretomotoras se regeneran y son mal dirigidas a innervar las glándulas sudoríparas. La consecuencia es que la estimulación del nervio glossofaríngeo durante la deglución resulta en sudoración de la piel que está por encima de la glándula afecta.

LA GLÁNDULA SUBMANDIBULAR

Es la segunda más grande de las glándulas salivales. Rellena la mayor parte del triángulo submandibular. Pesa la mitad que la glándula parótida y tiene una forma ovoidea aplanada. Su principal conducto de drenaje es el conducto de Wharton que nace anteriormente, se angula alrededor del borde posterior del músculo milohioideo y continúa anteriormente medial a la glándula sublingual y lateral al músculo geniogloso, por debajo de la mucosa del suelo de la boca. Se abre lateral al frénulo en la carúncula sublingual. Una piedra en el ducto puede ser visible o palpable en el orificio ductal o, si se localiza más posteriormente, puede palparse externamente en la región inferior a la mandíbula.

Aunque tampoco está anatómicamente dividida, arbitrariamente se describen dos lóbulos, superficial y profundo, según su extensión alrededor del margen posterior del músculo milohioideo, estructura que separa el espacio submandibular del suelo de la boca. El lóbulo superficial, el más grande y palpable, se sitúa entre la mandíbula y la parte superficial del músculo milohioideo y se separa posteriormente de la parótida a través del ligamento estilomandibular. El pequeño lóbulo profundo se sitúa superior al músculo milohioideo y es palpable en el suelo de la boca.

Aunque no existen troncos nerviosos intraglandulares los nervios lingual e hipogloso están en contacto con el lóbulo profundo glandular. El nervio lingual cruza dos veces el ducto. Comienza lateral a él y luego pasa inferior y finalmente cruza de nuevo el ducto situándose medial.

Superficial a la glándula encontramos el músculo platisma, la vena facial anterior y parte de la rama mandibular del nervio facial. La incisión quirúrgica para quitar la glándula debe hacerse más de 2,5cm por debajo de la mandíbula para evitar esa rama que inerva el depresor del labio. La vena facial anterior que corre a lo largo del margen lateral de la glándula submandibular se puede usar para distinguir masas submandibulares exofíticas de lesiones extrínsecas, como adenopatías o

tumores de partes blandas, que se originan adyacentes a la glándula. Una masa separada por la vena facial de la glándula debe ser extrínseca (37).

La vascularización arterial glandular depende de la arteria facial que tras un curso tortuoso llega a la superficie posterior de la glándula submandibular y luego pasa sobre ella e indenta su cara superior de la glándula.

La glándula drena a ganglios linfáticos del nivel IB o submandibulares adyacentes y a ganglios cervicales profundos sobre todo IIA.

Como con la parótida la inervación simpática se origina del plexo carotídeo. Sin embargo la parasimpática depende de los nervios facial y glosofaríngeo.

LA GLÁNDULA SUBLINGUAL

Es la más pequeña de las glándulas salivales mayores. Estructuralmente se puede hablar de una porción ventral, la glándula sublingual mayor, y una porción dorsolateral. La mayor es una estructura plana y alargada que se sitúa inmediatamente por debajo de la mucosa del suelo de la boca. Desemboca en el suelo de la boca a través del conducto de Warthon. Lateralmente se apoya en el surco sublingual de la mandíbula, superior al músculo milohioideo, y medialmente se separa del músculo geniogloso por la mitad distal del conducto de Warthon y el nervio lingual. El músculo milohioideo puede ser discontinuo hasta en el 77% de los individuos. Esta deficiencia puede hacer que el tejido salival se hernie y se palpe como una masa en la región anterior del espacio submandibular o submentoniana o que la patología glandular se localice a nivel submandibular y no en el suelo de la boca.

La porción dorsolateral está formada por 4-20 glándulas sublinguales menores. Estas glándulas desembocan mediante conductos excretores en las carúnculas sublinguales del pliegue sublingual formando unas eminencias mamelonadas a ambos lados del frénulo, las carúnculas sublinguales.

El drenaje linfático glandular se realiza a ganglios submandibulares o submentonianos (niveles IA y IB).

1.3 HISTOLOGÍA

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas con dos regiones: acinar y ductal. La región acinar se compone de acinos, formados por capas de células, que según el tipo glandular pueden ser mucosas, serosas y mixtas, y se rodea de células mioepiteliales.

Los *acinos serosos* son de morfología oval o tubuloacinar. Las células tienen forma de cuña y se disponen rodeando una luz tubular pequeña que constituye el origen de los ductos intercalares. Su contenido citoplasmático es densamente basófilo por la presencia de un gran número de gránulos PAS+ que contienen amilasa (su principal secreción), son muy refringentes, y tienen un núcleo basal redondo.

Los *acinos mucosos* suelen ser túbulos muy largos y ramificados, mayores que los serosos. Las células que los componen tienen forma cuboidea irregular con abundante citoplasma y un núcleo comprimido en la base de la célula. En el citoplasma hay sialomucinas ácidas (positivas para el azul Alcian y para el rojo mucicarmin) y neutras, que también son PAS+.

Las *células mioepiteliales* rodean a los acinos y a los ductos intercalares. Se sitúan entre las células glandulares y la lámina basal y aparecen como elementos estrellados o fusiformes muy delgados. Se parecen a las células musculares lisas y se supone que son contráctiles (tienen filamentos de actomiosina) y facilitan el desplazamiento de la secreción hacia los conductos.

La región ductal se forma desde el nivel más periférico (región intralobulillar) al más central por los ductos intercalares, los ductos estriados (ambos intralobulillares), los ductos lobulillares, los interlobulillares y los principales.

Los ductos intercalares son a menudo poco visibles en las secciones histológicas de rutina. Están tapizados por una capa única de células cuboidales con un núcleo central. Se continúan con los ductosestriados que son mucho más grandes y que están tapizados por células columnares altas eosinófilas ricas en mitocondrias. Son los responsables de las secreciones salivales. Los ductos estriados se unen a los ductos excretores interlobulillares que se tapizan por epitelio columnar pseudoestratificado que contiene pocas células mucosas.

LA GLÁNDULA PARÓTIDA

Contiene casi exclusivamente acinos serosos. Los ductos intercalares son largos

pero pequeños en comparación a los ductos estriados. El parénquima que recuerda histológicamente al tejido pancreático, está dividido en lóbulos por septos fibrosos. Tiene abundante tejido adiposo intra y extralobular que se incrementa en volumen con la edad. Como se ha referido previamente contiene agregados linfáticos y pequeños nódulos linfáticos que de forma no infrecuente contienen tejido salival. También se observan, de forma aislada o formando pequeños grupos, glándulas sebáceas.

LA GLÁNDULA SUBMADIBULAR

Es predominantemente serosa (90%) pero también tiene acinos mucosos. Los ductos intercalares son más cortos y los ductos estriados son más patentes que en la glándula parótida. Existen acinos mixtos seromucinosos en los que las células serosas forman semilunas en la periferia de las células mucosas.

LA GLÁNDULA SUBLINGUAL

Es predominantemente mucinosa pero también tiene acinos serosos. Los acinos mucosos forman túbulos elongados con semilunas periféricas serosas al igual que sucede en la glándula submandibular.

LAS GLÁNDULAS SALIVALES MENORES

Las glándulas de Von Ebner de la lengua (localizadas en la región posterior dorsal y lateral) son solo serosas.

Las glándulas del paladar, base y región lateral de la lengua son predominantemente mucosas.

Las del labio, mejillas y apex de la lengua son mixtas, serosas y mucinosas.

1.4 FISIOLOGÍA

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas merocrinas.

Debemos recordar que en el cuerpo hay dos tipos de glándulas, endocrinas y exocrinas. Las **endocrinas o cerradas** que carecen de conducto y por tanto su secreción se realiza en los capilares que las rodean. Las **exocrinas o abiertas** segregan sus productos a un tubo excretor que se puede abrir a la superficie corporal o a la luz de un órgano. Dentro de las exocrinas se distinguen tres grupos,

de acuerdo con la forma en la que realizan la secreción: *apocrinas*, *holocrinas* y *merocrinas*. Las apocrinas, como las sudoríparas, pierden parte de sus células durante la secreción. Las holocrinas, como las sebáceas, necesitan desintegrar toda la célula para excretar su contenido. Las merocrinas son aquellas que secretan sus sustancias por exóstosis. Las glándulas salivales pertenecen a este último grupo.

Las glándulas salivales segregan saliva de modo continuo (0,5-1ml/min) pero su velocidad aumenta con las comidas. El flujo diario de saliva es de 1200ml. A pesar de la disparidad en su tamaños las glándulas submandibular y parótida producen un volumen de saliva similar (45% cada una del volumen total diario) (38).

Los acinos salivales elaboran una secreción primaria formada por moco, enzimas e iones. La concentración iónica de este líquido varía a lo largo de los conductos por el transporte activo de ciertos iones en el epitelio de los conductos. Inicialmente la secreción primaria es isotónica pero puede llegar a ser hipotónica a lo largo de su trayecto a lo largo del sistema ductal. Durante este trayecto el sodio y cloro se absorben y el bicarbonato y potasio se excretan. La concentración de sodio y cloruro en la saliva es una octava parte de la concentración plasmática mientras que la de potasio es siete veces y la de bicarbonato tres veces mayor que la del plasma. La aldosterona influye sobre la concentración de sodio y potasio salival aumentando la reabsorción de sodio y la excreción de potasio.

Además de la variación de la concentración iónica a lo largo de los conductos, la composición de la saliva puede cambiar dependiendo del flujo salival de tal manera que cuanto menor es el flujo menor es la hipotonicidad de la secreción.

La saliva sirve para humedecer la comida e iniciar el proceso de la digestión (amilasa de la secreción serosa) y controla la flora bacteriana de la cavidad bucal. La boca está habitada por un gran número de bacterias patógenas responsables de los procesos degenerativos de la caries dental y de producir úlceras y enfermedad periodontal. El control sobre ellas se realiza gracias a la secreción y deglución continuas de la saliva que las arrastra junto con las partículas de residuos alimentarios al tubo digestivo. La función bactericida la consigue gracias a la lisozima segregada por las células serosas que destruye la pared de las bacterias. Además el tejido conjuntivo de los septos interlobulillares glandulares tiene linfocitos y células plasmáticas que producen inmunoglobulinas IgA que forman

un complejo con la saliva que participa en la defensa inmunológica contra las bacterias de la cavidad oral.

2 CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES

2.1 CONSIDERACIONES GENERALES.

La palpación de una lesión o la tumefacción de una glándula salival se presenta en la cara, por debajo y por delante de la aurícula (si afecta a la glándula parótida), en la región superior del cuello cuando afecta a la glándula submandibular o a la cola de la parótida, o como una tumefacción submucosa en la cavidad oral si está afectada la glándula sublingual. Sin embargo este hallazgo clínico a veces está no está condicionado por una afectación glandular primaria. Existen lesiones o alteraciones que pueden presentarse clínicamente de manera similar. Las adenomegalias submandibulares son frecuentes y se palpan como lesiones en el espacio submandibular fáciles de identificar en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo en la sialoadenitis atrófica en los que el tejido submandibular ha desaparecido, o en lesiones de la cola de la parótida, puede ser más difícil. La presencia de lesiones de cualquier estirpe en el tejido celular subcutáneo, los tumores intramusculares u óseos (desde los angiomas del músculo masetero hasta las metástasis musculares u óseas) son patologías que clínicamente de forma errónea, se pueden confundir con lesiones intraparotídeas.

Por otro lado en las variantes anatómicas, como la hipoplasia o agenesia glandular, la glándula de desarrollo normal puede percibirse como masa cuando realmente el lado patológico es el lado hipogenético o hipoplásico. Una situación también conflictiva es la existencia de un músculo milohioideo dehiscente. Esta variante anatómica puede asociar una herniación de la glándula sublingual ipsilateral desde su posición normal en el suelo de la boca al espacio submandibular, adyacente y anterior al lóbulo superficial de la glándula submandibular. Cuando esto ocurre puede palparse una masa en el espacio submandibular. Las hipertrofias bilaterales de los músculos masticadores son fácilmente reconocibles (síndrome de minotauro). Sin embargo la hipertrofia asimétrica del músculo masetero puede palparse como una masa en la celda parotídea.

Por lo tanto el primer papel de las técnicas de imagen ante la evidencia clínica de una lesión facial palpable es establecer si realmente es una lesión y si tal lesión tiene una localización intra o extraglandular.

2.1.1 DIFERENCIACIÓN DE LOS PROCESOS DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES: PROCESOS NO NEOPLÁSICOS

Tras aceptar el origen glandular el siguiente paso es tratar de definir si se trata de un proceso neoplásico o no neoplásico. Ante esta premisa debemos saber que los procesos no neoplásicos glandulares son mucho más frecuentes que los procesos neoplásicos.

Dentro de los procesos no neoplásicos se diferencian:

ANOMALÍAS DEL DESARROLLO (APLASIA, ATRESIA, AGENESIA).

La aplasia de las glándulas salivales mayores es una entidad rara. Puede ocurrir asociada a otras entidades como el síndrome lacrimoauriculodentodigital, la disostosis mandibulofacial (39, 40) o en desórdenes ectodérmicos (41, 42), o más raramente ocurrir de manera aislada. Cuando esta última sucede afecta de forma más frecuente a las parótidas (43). En las glándulas submandibulares la agenesia se ha asociado a hipertrofia de las glándulas sublinguales y a su herniación a través del músculo milohioideo conduciendo a la presencia de masas palpables en la exploración física (44, 45). También, aunque más infrecuente, puede asociarse a hipertrofia de la glándula submandibular contralateral (46-48).

A veces se puede encontrar tejido salival fuera de las localizaciones esperadas de tres formas distintas: glándulas salivales accesorias, tejido salival asociado a anomalías de arcos branquiales y verdadero tejido salival heterotópico.

Las glándulas accesorias se distinguen por su localización cerca de una glándula salival mayor de la que están separadas. Tienen un ducto glandular que conecta con el ducto glandular principal. La localización más frecuente es la glándula parótida hasta tal punto que se ha visto un lóbulo accesorio hasta en el 25% de la población (49-51).

Las anomalías del desarrollo de los arcos branquial se desarrollan debido a la persistencia de restos de arcos branquiales. Pueden contener diversos tejidos: músculo, tejido linfóide y tejido salival.

La heterotopia verdadera de las glándulas salivales se define como la presencia de tejido salival fuera de la distribución normal de las glándulas salivales mayores, menores o accesorias. Se ha visto en muchas localizaciones en la región de cabeza y cuello incluyendo la glándula hipofisaria, el oído, la mandíbula, la encía, el conducto tirogloso, cápsula de las glándulas tiroideas y paratiroides, ganglios

linfáticos cervicales y cuello superior e inferior. La presentación más frecuente es un seno que drena en el cuello inferior adyacente al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo cerca de la articulación esternoclavicular.

SIALOADENITIS

Los procesos inflamatorios constituyen la patología más común que afecta a las glándulas salivales.

La sialoadenitis aguda de las glándulas salivales se presenta de forma rápida con dolor y tumefacción de la glándula afectada. La etiología más habituales infecciosa, siendo otras causas como la autoinmune o la reacción a medios de contraste yodados (52) menos frecuentes. El agente infeccioso más común es el virus de las paperas que las afecta habitualmente de forma bilateral (de hecho las paperas tradicionalmente eran la etiología más habitual responsable de afectación bilateral de las glándulas salivales). La instauración de la vacunación en niños ha disminuido su incidencia aunque permanece como la causa más frecuente de parotiditis viral (53). Se asocia a síntomas sistémicos como malestar, fiebre y adenopatías lo que ayuda a establecer el diagnóstico. Las infecciones bacterianas pueden en individuos de edad avanzada o en aquellos que tienen una alteración del flujo salival como consecuencia de obstrucción o radiación. En el 50% se asocian a litiasis y su incidencia ha disminuido debido a la mejora de la higiene bucal. La parótida es la glándula que más se afecta debido a su ancho orificio y a sus secreciones serosas que carecen de lisosomas y anticuerpos IgA. Clínicamente son muy dolorosas y asocian secreción purulenta por el ducto. Estos procesos infecciosos ecográficamente muestran glándulas aumentadas de tamaño con disminución de la ecogenicidad, con ductos dilatados y un estudio doppler que muestra un marcado incremento de la vascularización glandular (54).

El diagnóstico diferencial de la sialoadenitis aguda se establece con la **sialoadenosis**. Esta entidad es un proceso no inflamatorio, con frecuencia recurrente, consistente en un aumento de tamaño de las glándulas salivales, más frecuentemente las parótidas. Casi siempre está asociada con una condición sistémica que implique deficiencias vitamínicas y desórdenes nutricionales, como el alcoholismo y la cirrosis alcohólica, la diabetes, la obesidad, el embarazo, la malnutrición, la anorexia nerviosa y la bulimia, pero también se ha visto en el uso

de determinados fármacos o en la exposición a determinados químicos. Todas estas etiologías confluyen en un efecto patogénico común: la existencia de una neuropatía autonómica periférica responsable de un agrandamiento acinar. Lo curioso de esta entidad es que a pesar del aumento de tamaño glandular la función no se altera.

La sialoadenitis crónica es una enfermedad que tiene etiologías y cursos clínicos variables pero hallazgos radiológicos similares. Puede ser dolorosa, con tumefacciones recurrentes que recuerdan las sialoadenitis agudas, o ser indolente y aparecer como aumento glandular o lesiones pseudotumorales.

Desde el punto de vista patológico existe una inflamación glandular que destruye los acinos y por tanto disminuye la producción de saliva lo que a su vez favorece una mayor sialoadenitis. La glándula tiene una estructura alterada con fibrosis y dilatación del ducto principal que aparece afilado hacia la periferia. El estadio final es una glándula de menor tamaño con sustitución grasa. No es frecuente la asociación de adenomegalias ni la fascitis adyacente.

Las etiologías incluyen infecciones (tuberculosis, actinomicosis, enfermedad por arañazo de gato, sífilis, linfogranuloma venéreo, lepra, tularemia, brucelosis, toxoplasmosis y Hongos) u otros procesos como la sialoadenitis esclerosante crónica o tumor de Kuttner, la sarcoidosis (S. de Heerfort) o ser secundarias a tratamiento con radioterapia. La historia clínica es esencial para establecer el diagnóstico.

La sarcoidosis debuta como aumento indoloro en el 30% de los casos existiendo afectación bilateral hasta en el 85%. La parálisis facial es la manifestación neurológica más frecuente de la sarcoidosis y se ve en el 6% de los pacientes. Cuando aparece asociada a afectación unilateral puede plantear dificultades diagnósticas con los tumores malignos. Aunque el diagnóstico se puede intuir por la clínica, la presencia de niveles elevados del enzima convertidor de angiotensina y la radiografía de tórax, en la mayoría de las ocasiones es necesaria la confirmación histológica. Desde el punto de vista de la imagen la glándula puede estar aumentada de tamaño o ser normal. Puede presentar alta vascularización en el estudio Doppler. La gammagrafía asocia el signo del oso panda (producido por la captación incrementada de forma bilateral en las glándulas parótidas y submandibulares) o el signo del Lambda (por la afectación linfática mediastínica e

hiliar).

La Tuberculosis en la cabeza y cuello es rara aunque su frecuencia, al igual que la de otras micobacterias no tuberculosas, está aumentando. Cuando ocurre suele ser secundaria a afectación tonsilar resultando en linfadenopatía cervical. La afectación glandular es rara pero cuando ocurre afecta en el 70% de los casos a la parótida. La presentación puede ser aguda, como las infecciones bacterianas, o crónica (la cual puede simular una neoplasia o incluso afectar a la piel con formación de una fístula).

La enfermedad de BOECK, síndrome de Heerfordt o sialoadenitis de células epitelioides. Se considera una inflamación granulomatosa sistémica de etiología poco clara que rara vez afecta de forma primaria solo a las glándulas. Los síntomas incluyen fiebre, uveitis y parotiditis. Los pulmones y mediastino se afectan frecuentemente. Los hallazgos en imagen son parecidos al Sjögren o a la parotiditis juvenil crónica recurrente, aunque a veces pueden verse múltiples granulomas o una lesión solitaria y plantear el diagnóstico de neoplasia.

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina IgG4 es una entidad de etiología desconocida que se reconoce de forma cada vez más frecuente. Compromete a un grupo de enfermedades que comparten hechos clínicos, serológicos y patológicos: hinchazón de forma tumoral de los órganos afectados, un infiltrado linfoplasmocítico rico en células plasmáticas IgG4 y grados variables de fibrosis que tienen un patrón característico estoriforme. Además en el 70-85% de los casos existen concentraciones elevadas de IgG4 en suero. Sus dos presentaciones clínicas mayores son el tipo 1 de pancreatitis autoinmune y la enfermedad de las glándulas salivales. Esta última se puede presentar como agrandamiento salival o como sialoadenitis esclerosante (formalmente denominada enfermedad de Mikulicz y tumor de Kuttner respectivamente) sin embargo el nombre preferido de forma global es el de enfermedad relacionada con IgG4.

La parotiditis juvenil recurrente es un tipo de inflamación cuya etiología es poco clara (predisposición genética, malformación de los ductos excretores, ectasia ductal congénita, procesos inmunopatológicos, déficit de IgA). Se divide en una forma juvenil (2-13 años) y una forma adulta (30-40 años). Aparece clínicamente como una tumefacción dolorosa recurrente de una o ambas glándulas parótidas.

La sialoadenitis obstructiva crónica es la causa no neoplásica más frecuente de

tumefacción de las glándulas salivales. La obstrucción es secundaria a un cálculo o de forma menos frecuente, por estenosis ductal o membranas de origen inflamatorio.

La neumoparotiditis es una enfermedad rara producida por la presencia de aire en el ducto excretor y de forma consecuente la tumefacción en minutos de la glándula. Esta entidad se ha visto en los sopladores de vidrio, en instrumentistas de latón y también en niños que se suenan la nariz, hinchaban globos o tocan instrumentos. La tumefacción puede ser transitoria o recurrente. La forma recurrente no es del todo benigna y puede predisponer a sialoectasia, parotiditis recurrente e incluso enfisema subcutáneo (55).

Lasialoadenitis postradiación se provoca por la radioterapia aplicada en los tumores de cabeza y cuello o por la terapia radioiodada utilizada en los procesos tiroideos. Para que se produzca generalmente se requieren dosis mayores de 6Gy. Clínicamente al principio hay una tumefacción glandular dolorosa debido al daño de los capilares periductales que conduce a edema y obstrucción de los ductos excretores más pequeños. Posteriormente se desarrolla una atrofia glandular progresiva e indolora.

SIALOLITIASIS

Es la patología de las glándulas salivales más frecuente en la mayoría del mundo desarrollado. El 80% de los casos afecta a la glándula submandibular por la disposición de su conducto de drenaje principal.

LESIONES QUÍSTICAS

La enfermedad quística de la parótida representa el 2-5% de todas las lesiones parotídeas. Los quistes pueden ser del desarrollo o adquiridos. Dentro de los quistes del desarrollo se encuentran el quiste linfoepitelial, el quiste branquial, la enfermedad poliquística disgenética, el quiste de inclusión epidermoide, el higroma quístico y la sialoectasia congénita. Dentro de los quistes adquiridos encontramos los sialoceles secundarios a obstrucción inflamatoria o poscirugía y los quistes relacionados con VIH.

El quiste linfoepitelial tiene un origen probable en el sistema linfático intraparotídeo. Sucede en adultos (40-60 años) masculinos y debuta como masa

indolora. La mayoría son unilaterales, bien definidos y uniloculares.

Los quistes de arco branquial son raros en la glándula parótida. Dentro de los dos subtipos de quistes del primer arco el más frecuente en la parótida es el tipo 2, que se ve en la región preauricular de la glándula parótida y tiene un trayecto fistuloso al CAE. El tipo 1 es intraparotídeo y muy raro. En imagen son uniloculares y a veces, cuando se infectan, son imposibles de diferenciar de los abscesos.

La enfermedad poliquística es una anomalía rara del sistema ductal glandular con similitudes histológicas a la enfermedad renal poliquística.

Los quistes parotídeos relacionados con VIH son raros y se denominan lesiones linfoepiteliales benignas (Benign Lympho-Epithelial Lesion, BLEL) o BLEL en SIDA. Se presentan como masas parotídeas uni o bilaterales indoloras.

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA DE LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Los tumores de las glándulas salivales son lesiones infrecuentes pero su número se ha incrementado en los últimos años. Representan menos del 1% de todos los tumores y 3-5% de las neoplasias de cabeza y cuello. Su patrón de distribución y ocurrencia varían con el grupo de población que se estudia de tal manera que lo que se observa en un país puede no ser evidente en otro. De forma tradicional y como se demuestra en la mayoría de las series publicadas, en las glándulas salivales mayores existe una predominancia de los tumores benignos sobre los malignos. Sin embargo este patrón no sucede así en países como Tailandia (56) Tanzania (57) o Irán (58) donde la distribución es casi igual. Además en un estudio que incluyó diferentes grupos étnicos en Malasia se observó una mayor frecuencia de tumores de glándulas salivales en Malayos que en Indios o Chinos (59). También los datos clínicos que incluyen edad, sexo y localización del tumor varían con la raza y la localización geográfica (58, 60) pero en la mayoría se describe que son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres y que ocurren en edad media y avanzada (30-70 años) siendo muy raros en niños.

Boukheris y cols (61), basados en un estudio poblacional en EEUU siguiendo la clasificación WHO y sin tener en cuenta el grupo de edad, decían que los carcinomas escamosos y los carcinomas mucoepidermoides (CME) predominaban entre los hombres mientras que, si solo se consideraba la edad de 50 años, el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma de células acinares y el carcinoma adenoide quístico (CAD) eran mucho más frecuentes entre mujeres.

La etiología para el desarrollo de tumores en las glándulas salivales no está clara. Aunque se ha hablado como posibles factores de riesgo las infecciones virales, los trabajadores del caucho, los fontaneros, los trabajadores de la madera, el asbesto, la exposición al níquel y el uso del móvil parece que los únicos que están más claramente establecidos son la exposición a radiaciones ionizantes y el consumo de cigarrillos. La exposición a radiaciones en pacientes tratados por malignidades de cabeza y cuello incrementa el riesgo del desarrollo de cáncer. Además la población expuesta durante las explosiones atómicas en Hiroshima y Nagasaki desarrolló un riesgo relativo de padecer cáncer de glándulas salivales del 3,5-11%. Por otro lado se ha descrito una fuerte asociación entre el tumor de Warthin y el fumar cigarrillos porque este tumor ocurre 8 veces más frecuente en fumadores que en no fumadores. Parece que los irritantes del humo del tabaco pueden causar metaplasia del tejido glandular parotídeo.

Además un número creciente de tumores benignos y malignos son caracterizados por alteraciones genéticas recurrentes. De manera frecuente se encuentran reordenaciones cromosómicas específicas en proliferaciones hematopoyéticas malignas así como en los sarcomas, pero en los cánceres epiteliales solo se ven en menos del 1%. Existen traslocaciones cromosómicas en el CME y el CAD que se han asociado a pronósticos variables (62). Por tanto, identificar este tipo de anomalías podría servir como diagnóstico, pronóstico y/o marcador predictivo y complemento de la evaluación morfológica. Por último vale la pena señalar que aunque las hormonas endógenas no juegan un papel importante en la mayoría de los tipos de cánceres de glándulas salivales en el carcinoma ductal salival se han visto expresados receptores de andrógenos lo que ha sugerido que estos pacientes podrían beneficiarse de una terapia antiandrogénica (63, 64).

2.1.3 ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

La mayoría de los tumores aparecen como lesiones palpables en las glándulas donde se localizan. El tiempo de evolución de la lesión es variable y no siempre relacionado con el tipo tumoral. Aunque las lesiones benignas tienen un crecimiento lento, de años y las malignas más rápido, de semanas, ambas pueden tener una progresión lenta. Por otro lado la existencia o no de dolor tampoco es una pista que ayude a diferenciar si una lesión es benigna y maligna porque la incidencia de dolor es similar en ambos casos (5,1% vs 6,5%) (65).

Los signos clínicamente más relevantes para diferenciar la etiología tumoral son la existencia de parálisis facial y la multiplicidad y bilateralidad de las lesiones. La parálisis facial sucede de forma más frecuente en los procesos malignos parotídeos aunque solo ocurre en un tercio de los pacientes (66). La existencia de lesiones bilaterales o la presencia de múltiples lesiones en la misma glándula suele estar en relación con los tumores de Warthin y con el linfoma.

Por todo lo referido parece que los datos clínicos no tienen un papel claro en el diagnóstico diferencial de los tumores de las glándulas salivales.

2.2 LESIONES TUMORALES

- Neoplasias epiteliales benignas
- Neoplasias epiteliales malignas
- Neoplasias de partes blandas mesenquimales benignas
- Neoplasias de partes blandas mesenquimales malignas
- Neoplasias hematolinfoides
- Neoplasias secundarias

Las neoplasias salivales tienen una gran diversidad histológica. Estas neoplasias incluyen tumores benignos y malignos de origen epitelial, mesenquimal o linfoide (67). Suponen un desafío para el patólogo y el radiólogo por varios motivos:

- La fuerte diversidad morfológica entre los diferentes tipos tumorales e incluso como en el adenoma pleomorfo, en una misma lesión tumoral. Existe un amplio espectro de apariencias citológicas encontradas en una amplia variedad de tumores salivales.
- La existencia de lesiones híbridas, que incluyen varios tipos tumorales en una misma lesión.
- Teniendo una histología conocida en un tumor dado existe la posibilidad de la dediferenciación y progresión hacia la malignidad.
- La relativa rareza de algunas estirpes tumorales (sobre todo las variantes malignas).
- El uso frecuente como técnica diagnóstica de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede causar cambios intratumorales (necrosis tisular, hemorragia, infección) que artefactan el diagnóstico histológico y la imagen radiológica.

Todo lo expuesto hace que en muchos casos la clave para etiquetar de maligno un tumor salival es demostrar de un margen infiltrativo.

2.2.1 NEOPLASIAS EPITELIALES BENIGNAS

- **Adenoma Pleomorfo (AP)**
- **Tumor de Warthin**
- **Mioepitelioma**
- **Adenoma de Células Basales**
- **Oncocitoma**
- **Adenoma Canalicular**
- **Adenoma Sebáceo**
- **Linfoadenoma: Sebáceo y No sebáceo**
- **Papilomas Ductales: Papiloma Ductal Invertido, Papiloma intraductal, Sialoadenoma Papilífero.**
- **Cistoadenoma**

La inmensa mayoría (85%) de los tumores de glándulas salivales son benignos. Aproximadamente el 88% de las neoplasias salivales son de origen epitelial siendo los adenomas benignos el 65,5% de los tumores salivales. De todos los adenomas el AP es con mucho la estirpe dominante. El segundo tumor benigno en frecuencia lo constituye el tumor de Warthin. La localización más frecuente es la glándula parótida seguida muy de lejos por la glándula submandibular.

ADENOMA PLEOMORFO

Es el tumor salival más común en la mayoría de las series. Supone el 70% de las neoplasias en la parótida, el 50% de los tumores submandibulares y el 5% de los localizados en las sublinguales (68). Además es curioso que representa el tumor benigno más frecuente en el espacio parafaríngeo y en el paladar. Ocurre en la tercera década y es más frecuente en mujeres.

Macroscópicamente es un tumor redondo u ovoide, bien definido y de forma característica polilobulado (“bossellated”). Con frecuencia está encapsulado pero

la cápsula varía en grosor e incluso puede ser parcial o completamente ausente como en tumores predominantemente mucoides o en los localizados en las glándulas salivales menores. El tumor algunas a veces protruye a través de la cápsula y forma lo que parecen nódulos satélites separados que de forma invariable están unidos al tumor principal por un istmo (este hallazgo es el responsable de la apariencia polilobulada). Al corte es homogéneo, blanco o tostado. Puede tener áreas brillantes, donde hay cartílago o áreas condromixoides, y áreas de hemorragia o necrosis.

Microscópicamente se caracteriza por el pleomorfismo celular en el que se identifican elementos epiteliales, mioepiteliales modificados y tejido de apariencia mucoide, mixoide o condroide.

Se considera que la cápsula y el estroma fibromixoide caracterizan los hallazgos de imagen. El área que tiene mucho estroma fibromixoide tiene alta intensidad de señal en potenciaciones T2 y un realce intenso en las potenciaciones T1 tras administrar contraste que se alcanza de forma gradual como se demuestra cuando se realizan secuencias dinámicas. Por otro lado las zonas de alta celularidad tienen señal baja en T2 y menor realce (69). También se ha descrito que tienen contornos lobulados debido a los diferentes rangos de crecimiento de los diferentes tipos celulares en el tumor. Solo tumores vasculares de la glándula parótida como el hemangiopericitoma y el hemangioma (que son raros) podrían ser considerados en el diagnóstico diferencial dado que son los únicos que también tienen alta intensidad de señal en la imagen T2 y un marcado realce tras administrar gadolinio (70-72).

La transformación maligna global ocurre en el 5% pero la incidencia se incrementa con la duración del tumor por lo que el tratamiento de elección de este tumor es siempre la cirugía. Ésta es curativa en la mayoría de las ocasiones. La técnica quirúrgica es variable. Cuando el tumor se localiza en el lóbulo superficial y mide menos de 3cm la parotidectomía suprafacial parcial o la disección extracapsular son el tratamiento de elección porque resecan el tumor y su cápsula. Tumores mayores pueden requerir una parotidectomía suprafacial o incluso, como cuando se localizan en el lóbulo profundo, una parotidectomía total. Procedimientos menores como la enucleación no están indicados porque se asocian a recurrencia.

TUMOR DE WARTHIN (ADENOLINFOMA. CISTOADENOMA LINFOMATOSO PAPILAR)

El tumor fue descrito de forma primaria en la literatura americana en 1929 por Aldred Warthin un patólogo que llamó a este tumorcistoadenoma papilar linfomatoso.

Es el segundo tumor salival en frecuencia responsable del 15% (4-10%) de los tumores epiteliales de parótida. Está casi exclusivamente localizado en la glándula parótida y solo menos de 10% ocurren fuera (73). En el 10-15% de los casos son bilaterales (pero la presencia de tumores síncronos bilaterales es rara, la mayoría de la enfermedad multicéntrica es metacrona, 75%) y son multifocales en el 6-20%. Además el seccionamiento salival parotídeo seriado revela lesiones subclínicas adicionales en el 50% de los casos.

Macroscópicamente es un tumor bien definido con una cápsula delgada. Tiene áreas sólidas y quísticas compuestas por componentes linfoides y epiteliales. Microscópicamente, es un tumor compuesto de estructuras glandulares y con frecuencia quísticas tapizadas por un epitelio bilaminar característico compuesto por una capa interna de células oncocíticas o columnares eosinofílicas, rodeadas por una capa externa de células basales. El estroma contiene cantidades variables de tejido linfoide con centros germinales. En la periferia de las lesiones hay extensa fibrosis con colágeno hipocelular denso y proliferación de células miofibroblásticas. La histiogénesis del tumor no está determinada pero hay dos teorías. La primera dice que la lesión se produce por la presencia de inclusiones de ductos salivales en los ganglios periparotídeos o intraparotídeos (lo que explica que este tumor esté de forma casi exclusiva en la parótida) y la segunda sería que este tumor es una neoplasia epitelial benigna o una proliferación que atrae una fuerte reacción linfoide similar a lo que se ve en otras neoplasias salivales. En cualquier caso lo que sí se ha planteado es la duda sobre si este tumor es verdaderamente una neoplasia ya que sus componentes son policlonales y no monoclonales (74). Es frecuente observar tejido infectado infartado y metaplásico sobre todo en el uso de PAAF.

Es de considerar que algunos tumores son algunas veces falsamente diagnosticados como tumores de Warthin por la PAAF (12, 75). De forma inversa hasta un 2,6% de los tumores de Warthin se diagnostican de manera incorrecta como tumores malignos. Esto sucede porque los oncocitos degenerados, que se

ven en el 65% de los tumores de Warthin, pueden tener apariencia escamoide. Esto ha hecho que la sensibilidad de la PAAF en su diagnóstico sea del 75-95,5% (12, 75, 76). En el artículo de Paris y cols. (31) donde se estudian 53 tumores de Warthin, 6 casos resultaron falsos positivos (2 carcinomas de células acinares, 2 adenomas pleomorfos, 1 quiste dermoide y 1 quiste branquial). En el artículo de Viguer y cols. de 114 tumores de Warthin, 103 son verdaderos positivos, 11 falsos negativos (no tumores de Warthin en PAAF pero sí en la histología) y 2 falsos positivos (tumores de Warthin en la PAAF pero no en la histología).

Aunque la gammagrafía con TC 99 se sabe que es muy efectiva y específica para el diagnóstico de Warthin (77) no se usa de forma rutinaria por su alto coste y porque supone la exposición del paciente a materiales radioactivos. La RM morfológica puede fallar en determinar el diagnóstico de este tumor. En las potenciaciones T2 los tumores altamente celulares tienen baja señal por lo que los tumores de Warthin tendrán baja señal. Sin embargo existen otros tumores que también son muy celulares, como el linfoma (78) o el tumor miofibroblástico (79, 80) y pueden presentar una señal similar (16, 69, 81).

Varios estudios han destacado que la RM dinámica es útil para los tumores de parótida incluyendo el tumor de Warthin (20, 82) incluso demostraron mayor utilidad en el análisis de las curvas que en la evaluación con TC99 (83). Además en el caso del tumor de Warthin autores como Alibek y cols. dicen que las curvas de intensidad tiempo en sí mismo no podían distinguir tumores de Warthin de tumores malignos (84).

La tasa de transformación maligna sucede solo en el 0,1-0,3% de los casos (85) y suele ocurrir como carcinoma de células escamosas, carcinoma mucoepidermoide y linfoma folicular maligno (86-88). Por eso aunque de forma global el tratamiento de elección sea la cirugía también se ha barajado y se baraja un tratamiento conservador, sobre todo en pacientes mayores o con comorbilidades asociadas. Cuando se emplea la cirugía, la enucleación es el procedimiento ideal dada su baja tasa de recurrencias, menos de un 2% (73).

MIOEPITELIOMA

Son el 1,5% de todos los tumores de las glándulas salivales y el 2,2% y el 5,7% de todos los tumores benignos de las glándulas salivales mayores y menores respectivamente. La mayoría ocurren en adultos con un pico medio en la 3ª-5ª

década (similar distribución que la de los tumores mixtos). No existe predilección por sexo. Se desarrollan sobre todo en la glándula parótida (40% en la parótida y 21% en el paladar).

Macroscópicamente son lesiones circunscritas frecuentemente encapsuladas (los parotídeos son generalmente encapsulados mientras que no lo hacen los que están fuera, en las glándulas salivales menores). Son muy similares a los tumores mixtos excepto por la ausencia de áreas macroscópicas de tejido condroide o mixoide.

Microscópicamente se forman de forma mayoritaria por células mioepiteliales que son células contráctiles derivadas del ectodermo. Se identifican de forma rutinaria en muchos tejidos normales con función secretoria (glándulas salivales, lacrimales, sudoríparas, mama y próstata). Estas células son uno de los componentes más frecuentes de los tumores de las glándulas salivales. Pero en este tumor las células pueden definir tres tipos de patrones: el spindle cell o de células fusiformes que es el más común en la parótida y consiste en una proliferación de células fusiformes con citoplasma eosinófilo. Los tumores son hiper celulares y tienen poco estroma mixoide o mucoide. El patrón plasmocitoide con células redondas con núcleos excéntricos y eosinófilos organizadas en grupos u hojas separadas por estroma mixoide. El tercer patrón es una combinación de ambos. Los criterios para diagnosticarlos de malignidad son la presencia de anomalías citológicas, un rango mitótico incrementado y un patrón de crecimiento invasivo (la mayoría de los carcinomas mioepiteliales se originan de adenomas pleomorfos).

Su diagnóstico diferencial principal es con el adenoma pleomorfo pero establecer la diferencia es algo puramente académico. Sin embargo sí que deberían ser cuidadosamente diferenciados de tumores malignos como el mioepitelioma maligno, el carcinoma mucoepidermoide y el carcinoma de células escamosas fusiformes.

Su tratamiento es quirúrgico. Son menos propensos a recurrir que los adenomas pleomorfos (89-91).

ADENOMA DE CÉLULAS BASALES

En el conjunto de los adenomas, los monomorfos son muy infrecuentes. Se trata de todos los tumores benignos de glándulas salivales de origen epitelial que no

son adenomas pleomorfos. Dentro de este grupo está el adenoma de células basales que constituye el 54% de los monomorfos (92, 93).

Es un tumor raro (1-2% de todos los tumores salivales epiteliales). Tiene un pico de prevalencia en la 6ª-7ª década y una preferencia femenina (2:1). Las mayoría ocurren en las glándulas salivales mayores sobre todo la parótida (80%) siendo extremadamente raros en las menores (labio o mucosa bucal).

Macroscópicamente son tumores sólidos y uniformes y sin necrosis que suelen crecer en la periferia de la glándula. Están encapsulados por tejido fibroso conectivo (aunque cualquiera de los subtipos puede tener un patrón microscópico multinodular). Esto explica el anillo de baja señal en T2 que rodea al tumor. Son redondos u ovals y tienden a ser más pequeños que los adenomas pleomorfos.

Microscópicamente se caracterizan porque forman nidos celulares con un doble componente. Por una lado células pequeñas y redondas altamente basófilas y por otro y localizadas centralmente, células grandes de abundante citoplasma y núcleos pálidos. Carecen de componente mixocondroide lo que les distingue del adenoma pleomorfo. Pueden ocasionalmente ser quísticos y en estas áreas quísticas tener numerosos capilares y vénulas responsables de la presencia de hemorragia intratumoral y del realce intenso. Existen cuatro subtipos histológicos: sólido, trabecular, tubular y membranoso.

Se deben diferenciar del adenocarcinoma de células basales, el carcinoma adenoide quístico y el carcinoma de células escamosas basaloide (crecimiento infiltrativo, alto número de figuras mitóticas y un Ki67 del 5%).

El tratamiento de elección es la cirugía. No suelen recurrir excepto el tipo membranoso que tiene una recurrencia del 25%. La transformación maligna es muy rara.

ONCOCITOMA

Son tumores raros (1% de las neoplasias de glándulas salivales) que ocurren sobre todo en la 6ª-8ª década de la vida sin predilección por sexo. El 84% ocurren en la parótida y el resto en la glándula submandibular y tienen una tendencia a la bilateralidad en el 7% de los casos (67, 94).

Debido a su baja prevalencia se describen en la literatura patológica con pocos casos reportados en la radiológica. El 20% de los pacientes tienen una historia de radiación previa.

Macroscópicamente son neoplasias bien definidas de color oscuro.

Microscópicamente están constituidas casi exclusivamente de células epiteliales grandes con innumerables mitocondrias responsables de producir un citoplasma granular eosinófilo brillante característico (“células oncocíticas”, llamadas así porque las células por ese acúmulo de mitocondrias tienen una apariencia hinchada). El cuerpo celular de los oncocitos tiene un bajo contenido en agua y una membrana rica en lípidos que puede ser similar al contenido en lípidos de la glándula parótida normal lo que explica porque muchas de estas lesiones tienen la apariencia del tejido salival normal en las secuencias T2 y T1 con contraste. Sin embargo y de forma característica tienen una señal hipointensa con respecto al tejido parotídeo normal en potenciaciones T1 (95).

Los localizados en la parótida tienen una intensa captación de fluorodesoxiglucosa (FDG) en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y acumulan TC99 lo que se ha atribuido a su alto contenido en mitocondrias metabólicamente activas (hecho histopatológico y radiológico compartido con el tumor de Warthin).

La cirugía es el tratamiento de elección. La recurrencia es rara pero cuando ocurre puede ser múltiple y bilateral.

ADENOMA CANALICULAR, PAPILOMA DUCTAL, CISTOADENOMA

Ocurren de manera casi exclusiva en las glándulas salivales menores.

Son tumores bien definidos e infrecuentes cuyo diagnóstico se establece de forma histológica.

ADENOMA SEBÁCEO, LINFOADENOMA

Las glándulas sebáceas extracutáneas localizadas en la cabeza y el cuello asientan principalmente en la cavidad oral y en las glándulas salivales mayores, principalmente en las glándulas submandibular y parótida. Las glándulas sebáceas son frecuentemente encontradas en las neoplasias salivales, y su presencia puede adoptar una de las dos modalidades siguientes: formando parte de neoplasias salivales benignas o malignas, como el tumor de Warthin, el carcinoma mucoepidermoide y el adenoma pleomorfo o constituyendo el componente proliferativo predominante o exclusivo lo que es un hecho muy raro.

2.2.2 NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS

- **Carcinoma de células acinares**
- **Carcinoma Mucoepidermoide (CME)**
- **Carcinoma Adenoide Quístico (CAD)**
- **Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado**
- **Carcinoma epitelial-mioepitelial**
- **Carcinoma de células claras no de otra forma especificado (NOS)**
- **Adenocarcinoma de células basales**
- **Carcinoma sebáceo**
- **Linfoadenocarcinoma sebáceo**
- **Cistoadenocarcinoma**
- **Cistoadenocarcinoma cribiforme de bajo grado**
- **Adenocarcinoma mucinoso**
- **Carcinoma oncocítico**
- **Carcinoma salival ductal**
- **Adenocarcinoma no especificado en otro sitio**
- **Carcinoma mioepitelial**
- **Carcinoma ex-adenoma pleomorfo**
- **Carcinosarcoma**
- **Adenoma pleomorfo metastatizante**
- **Carcinoma de células escamosas**
- **Carcinoma de célula pequeña**

- **Carcinoma de célula grande**
- **Carcinoma linfoepitelial**
- **Sialoblastoma**

La incidencia de tumores epiteliales malignos de glándulas salivales varía desde el 0,3% al 3% por 100.000 habitantes. En EEUU los tumores malignos son el 6% de los cánceres de cabeza y cuello y el 0,3% de todos los cánceres. De todos los tumores salivales el 25-30% son malignos. La Organización Mundial de la Salud define 24 subtipos con curso clínico y pronóstico variable. En las glándulas salivales mayores el CME representa el subtipo más frecuente seguido del carcinoma escamoso, el carcinoma de células acinares y el CAD. Cuando el tumor se origina en las glándulas salivales menores también es el CME es tipo dominante seguido del CAD y del adenocarcinoma NOS. De forma global los estudios basados en poblaciones grandes han afirmado CME y CAD como los subtipos de cáncer más frecuentes en glándulas salivales menores y mayores (59, 61, 96-100). En niños más del 80% de las malignidades de glándulas salivales corresponden al CME y al carcinoma de células acinares.

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

Son neoplasias malignas de bajo grado y bien diferenciadas. Constituyen aproximadamente el 17% de las malignidades salivales. El 80% ocurren en la glándula parótida y el 17% en las glándulas salivales menores intraorales. Son ligeramente más frecuentes en mujeres y tienen una distribución uniforme de edad desde la 2ª a la 7ª década. Parece existir una relación de este tumor con la exposición a radiación previa y una predisposición familiar.

Son de lento crecimiento y en las diferentes series se ha visto una mayor frecuencia por su localización en la cola parotídea. Suelen tener un tamaño pequeño (1-3cm), ser bien definidos y solitarios (aunque pueden estar mal definidos con borde irregular y/o multinodularidad). Pueden ser sólidos o quísticos.

Microscópicamente es un tumor en el que al menos alguna de las células tumorales muestra diferenciación de células serosas acinares y células ductales.

El tratamiento de elección es la cirugía. Tienen una tasa de recurrencias del 35% y

una capacidad de metástasis y de mortalidad del 16%. Los tumores de localización submandibular son más agresivos que los situados en la parótida. Por otro lado los encontrados en las glándulas salivales menores son menos agresivos que los localizados en las glándulas salivales mayores.

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE (CARCINOMA EPIDERMÓIDE MIXTO Y CARCINOMA MUCOSO SECRETOR)

Representa el 2,5 al 15,5% de todos los tumores salivales y el 1-2% de los tumores de glándulas salivales mayores. El 53% se localizan en glándulas salivales mayores estando el 45% localizados en la parótida. En la glándula parótida es la neoplasia maligna primaria más frecuente. En la glándula submandibular los de bajo grado tienden a tener un comportamiento más agresivo. Son tumores que se ven en todos los grupos de edad pero sobre todo en la edad media y es el grupo salival maligno más prevalente en la infancia. Tiene una leve predominancia femenina.

Macroscópicamente son frecuentemente quísticos con unos bordes que pueden ser más o menos definidos según el grado tumoral.

Microscópicamente se componen de una mezcla de células secretoras mucoides (que se tiñen de rosa rojizo con el mucicarmin), células escamosas y un infiltrado linfocítico. Un sistema que considera 5 datos histopatológicos los clasifica en tumores de bajo, intermedio y alto grado: el componente quístico <20%, 4 o más figuras mitóticas por campo, la invasión neural, la presencia de necrosis y la anaplasia celular. Otro sistema posterior añade tres parámetros más que de forma clara se relacionan con el pronóstico: la invasión linfovascular, el patrón agresivo de invasión y la invasión ósea (101, 102).

El tratamiento siempre es la resección quirúrgica completa con márgenes negativos. Este es el único tratamiento en los de bajo grado. Sin embargo, en los de alto grado, además de requerir la escisión completa parotídea con sacrificio del nervio facial, es necesaria la disección ganglionar (por su tendencia a las metástasis) y la radioterapia adyuvante. La supervivencia depende del grado. Los de bajo grado tienen una supervivencia del 90-98% con baja tasa de recurrencias, y en los de alto grado la supervivencia es del 30-54% y tienen una alta tasa de recurrencia relacionada con la tendencia a las metástasis ganglionares y a la progresión de la enfermedad.

CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTICO (CILINDROMA)

Son el 10% de las neoplasias epiteliales y el 35% de los tumores salivales malignos. Aunque la mayoría afectan a la parótida son también los responsables del 30% de las neoplasias epiteliales de las glándulas salivales menores con la frecuencia más alta localizada en el paladar (es la neoplasia salival maligna más frecuente del paladar). Ocurren en todos los grupos de edad pero existe una mayor frecuencia en la edad media y en pacientes mayores. No hay predilección por sexos excepto por una mayor incidencia en mujeres con tumores submandibulares.

Microscópicamente son tumores basalioides formados por células epiteliales y mioepiteliales de configuración morfológica variable incluyendo patrones sólidos, cribiformes y tubulares. Tienden a tener una extensión local con infiltración perivascular y perineural y por eso se consideran particularmente malignos.

El tratamiento de elección es la cirugía radical con o sin radioterapia posterior. La radioterapia se utiliza de forma añadida para control de la enfermedad residual microscópica. En la enfermedad recurrente o metastásica cualquier técnica de tratamiento tiene un éxito limitado. El evolutivo de la enfermedad es implacable y tiene un resultado fatal. La recurrencia local varía del 16-85% y es un signo claro de no curabilidad. La afectación linfática es infrecuente (5-25%). La incidencia de metástasis es del 25-55% (pulmón, hueso, cerebro e hígado). La supervivencia a 5 años es del 35% y el 90% mueren en 10-15 años. Los factores que influyen en el pronóstico incluyen el patrón histológico (los tumores compuestos de patrones tubulares o cribiformes son menos agresivos que aquellos que tienen más del 30% del componente sólido), la localización del tumor, el estadio clínico, la afectación ósea y los márgenes (103-106).

CARCINOMA DUCTAL SALIVAL (CARCINOMA CRIBIFORME SALIVAL DE DUCTOS EXCRETORES, CARCINOMA DUCTAL SALIVAL DE ALTO GRADO)

Es un adenocarcinoma de alto grado que se origina del epitelio ductal de la glándula salival. Es infrecuente representando el 9% de las malignidades salivales. Tiene una localización preferente en la glándula parótida seguida de la submandibular (6-12% de los cánceres parotídeos). Predomina en varones (4/1)

mayores en la 6ª-7ª década.

Macroscópicamente la mayoría de los tumores tienen bordes mal definidos (85%) infiltración de estructuras (60%) y necrosis (80%). Tienen calcio en el 50% de los casos (lo que puede ser un buen criterio para sospechar este tipo de lesión ante una masa con bordes mal definidos) (107, 108).

Microscópicamente recuerda al carcinoma ductal de mama y se caracteriza por la presencia de patrones intraductales y ductales infiltrantes. El componente intraductal muestra varios patrones de crecimiento que incluyen sólido, papilar y cribiforme con frecuencia con comedonecrosis. El tumor infiltrante se asocia con un marcado estroma desmoplásico.

El tratamiento es la cirugía seguida de la radioterapia. Es una de las malignidades salivales más agresivas con metástasis ganglionares regionales precoces (42-77%), metástasis a distancia (33-60%), alta tasa de recurrencias locales (33%) y alta mortalidad (el 65% de los pacientes muere en 3 años) que se produce por las metástasis al pulmón y huesos y que está relacionada con la presencia de metástasis ganglionares (109-111).

CARCINOMA EX -ADENOMA PLEOMORFO

Es el carcinoma que se origina de un adenoma pleomorfo primario o recurrente (la degeneración maligna ocurre en el 5-7% de los adenomas pleomorfos recurrentes).

Supone el 12% de las malignidades salivales y ocurre en el 6,2% de los AP. Se presenta entre la 6ª-7ª décadas (112-114). Hay diferencias geográficas en su incidencia. En Reino Unido es el subtipo más frecuente de tumor maligno parotídeo (25%) y el segundo en la submandibular. Sin embargo en Estados Unidos es menos prevalente que el CME y el adenocarcinoma (12%).

Su diagnóstico requiere la demostración histológica de adenocarcinoma invasivo (sobre todo la variedad NOS pobremente diferenciada) junto con zonas en las que se identifique tumor mixto. Este hecho hace que sea frecuente su diagnóstico incorrecto. El componente de tumor residual mixto puede ser pequeño porque el adenocarcinoma invasivo ha sustituido de manera completa el componente benigno (en este caso el diagnóstico se puede inferir por la presencia de cicatriz hialina altamente característica de los AP degenerados).

El tratamiento electivo es la parotidectomía total con o sin sacrificio del nervio

facial. Este último es un tema debatido y sin acuerdo. En el 23-53% de los pacientes se desarrollan una o más recurrencias. Hasta el 70% desarrollan metástasis locales o a distancia. La presencia o no de cápsula y su infiltración o no condicionan el pronóstico.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Los carcinomas escamosos primarios salivales son muy raros (menos del 1% de los tumores salivales). Sin embargo si se considera la presencia de carcinoma escamoso en la glándula salival en su conjunto son tumores frecuentes (30-37%). Esto es así porque la mayoría son metástasis a ganglios linfáticos intraparotídeos de tumores primarios localizados en la vía aerodigestiva o de la piel. Suceden de forma más frecuente en hombres en la 6ª-8ª década y se han relacionado con el SIDA.

Por convención el diagnóstico de carcinoma primario de células escamosas salival se restringe a las glándulas salivales mayores ya que los carcinomas escamosos de glándulas menores no pueden distinguirse de forma fiable de otros tumores de origen mucoso.

Macroscópicamente son grandes y mal definidos.

Microscópicamente están compuestos de células epidermoides que producen queratina o demuestran puentes intercelulares por microscopía de luz. Es frecuente la asociación o coexistencia con otros tumores.

El tratamiento es la cirugía radical asociada a radioterapia. Es un tumor agresivo de alto grado. La supervivencia a los 5 años es del 25-30%, la recurrencia loco-regional se desarrolla en el 50% y las metástasis a distancia en el 20-30%.

2.2.3 NEOPLASIAS DE PARTES BLANDAS MESENQUIMALES BENIGNAS

Excluyendo las neoplasias hematopoyéticas los tumores mesenquimales puros son 1,9-4,7% de los tumores de glándulas salivales siendo los benignos más frecuentes que los sarcomas. El 85% se originan en la glándula parótida, más del 10% en la glándula submandibular y rara vez se originan en la glándula sublingual.

Los **TUMORES VASCULARES** son las neoplasias benignas más frecuentes

responsables de casi el 40% de los tumores benignos. 75-80% son hemangiomas típicamente la variante juvenil o celular y tienen su incidencia mayor en la primera década.

Otras neoplasias benignas son tumores neurales como **NEURINOMAS** y **NEUROFIBROMAS** y **TUMORES FIBROBLÁSTICOS/MIOFIBROBLÁSTICOS** (fascitis nodular, fibromatosis con una infrecuente miofibromatosis, hemangiopericitoma, tumor fibroso solitario, o pseudotumor inflamatorio (tumor miofibroblástico inflamatorio).

También se describen **LIPOMAS** y varios casos de lipomas que atrapan tejido glandular salival que han sido recientemente descritos y denominados **SIALOLIPOMAS**.

TUMOR INFLAMATORIO MIOFIBROBLÁSTICO

En la tercera serie de la AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) en su Atlas de la Patología Tumoral, en el fascículo 17 dedicado a los tumores de las glándulas salivales publicado en 1996 (115), la lesión clasificada como Pseudotumor Inflamatorio se identificó como una lesión reactiva en el capítulo de lesiones pseudotumorales (tumor like conditions) y se refería a lesiones no neoplásicas cuya presentación clínica sugiere neoplasia. Otros términos usados para describir esta misma entidad han sido granuloma de células plasmáticas, pseudotumor de células plasmáticas, proliferación miofibrohistiocítica inflamatoria, proliferación miofibroblástica pseudosarcomatosa, pseudotumor xantomatoso y nódulo fibromixoide atípico. Hoy muchas de estas lesiones son consideradas neoplásicas y así en la serie 4 de la AFIP del Atlas de la Patología tumoral en el fascículo 9 de los Tumores de las Glándulas salivales publicado en el 2008 el Pseudotumor Inflamatorio ha sido reclasificado como Tumor Miofibroblástico Inflamatorio e incluido en el capítulo de neoplasias mesenquimales no linfoides. Lesiones similares ocurren en todo el cuerpo pero sobre todo en el pulmón, mesenterio y epiplon.

Aunque afectan a todas las edades predominan en niños y adultos jóvenes. Sin embargo los que ocurren en la glándula parótida solo suceden en individuos mayores (79, 116, 117).

Clínicamente se presentan con tumefacción difusa de la parótida pero no asocian síntomas de enrojecimiento de la piel o fiebre (como en la parotiditis epidémica o

en la sialoadenitis aguda) ni tampoco como masa palpable a pesar de que en la pieza se identifique un tumor (79).

Macroscópicamente son tumores no encapsulados con crecimiento infiltrativo en su periferia.

Microscópicamente tienen una composición histológica heterogénea, lo que explica la multitud de nombres que han recibido y su diagnóstico difícil a través de la PAAF (80, 118). Están formados por miofibroblastos en forma de huso acompañados por un infiltrado inflamatorio. Las células en forma de huso y estrella se organizan en un patrón estoriforme o fascicular sobre un estroma mixoide- hialino que de forma típica contiene colecciones focales o difusas de linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos dispersos. Las células en forma de huso son inmunorreactivas para vimentina mientras la inmunorreactividad para la actina específica de músculo liso (Smooth Muscle Actine-SMA) varía de focal a difusa. Casi el 50% son positivos a la quinasa del linfoma anaplásico (Anaplastic Kinase Lymphoma- ALK). En apoyo a su clasificación como neoplasias se han visto anormalidades clonales en 2p22-24.

El tratamiento de elección es la cirugía, que es curativa y rara vez asocia recurrencias, en los localizados en la glándula parótida.

2.2.4 NEOPLASIAS DE PARTES BLANDAS MESENQUIMALES MALIGNAS

Se originan en un grupo de edad mayor que su variante benigna. Son tumores raros, solo se han descrito casos aislados (119, 120). Cualquier tipo se puede originar en las glándulas salivales pero quizás las series más grandes corresponden al rabdomiosarcoma, histiosarcoma fibroso maligno, schwanoma maligno y fibrosarcoma. Son neoplasias muy agresivas con un comportamiento similar a sus homólogos en partes blandas, con recurrencias metástasis frecuentes y asociados con tasas de mortalidad del 35-65%.

La inmunohistoquímica está indicada con frecuencia si la histología del tumor es incierta y sobre todo si se sospecha un origen mesenquimal. El diagnóstico se realiza por exclusión cuando no se identifican lesiones primarias en otra localización (121).

2.2.5 TUMORES HEMATOLINFÓIDES

LINFOMA DE HODGKIN

La afectación glandular por este tumor es rara ya que solo supone el 4% de los linfomas salivales. Todos se han descrito en la glándula parótida y algunos se localizan en sus ganglios por lo que no deberían considerarse linfomas primarios parotídeos.

LINFOMA NO HODGKIN

Son infrecuentes y representan solo el 5% de los linfomas no Hodgkin, LNH extranodales y 2% de los tumores salivales. Para que este tumor sea considerado como primario parotídeo la carga de la enfermedad debe ocurrir en el parénquima glandular. La localización más común corresponde a la parótida en el 75% de los casos, seguida de la glándula submandibular en el 20%. El tipo más común es el B. Ocurren en la 6ª década y la afectación múltiple sobre todo bilateral sucede en el 10% de los casos. Existe una mayor incidencia en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas y en el síndrome de Sjögren (122).

Su tratamiento es quirúrgico seguido de radioterapia o quimioterapia según el tipo y estadio clínico. El pronóstico y el tratamiento dependen del tipo histológico y el estadio clínico pero se debe recordar que, en comparación con otros linfomas de localización extraganglionar, el localizado en la parótida suele ser de bajo grado y con mejor pronóstico. Los linfomas T y los linfomas NK/T extranodales se asocian con peor pronóstico. Los casos de probable origen ganglionar tienen un pronóstico peor que aquellos de probable origen parenquimatoso (78).

2.2.6 TUMORES SECUNDARIOS

Los tumores secundarios se definen como aquellos en los que la lesión originaria se ocasiona en un lugar a distancia de la glándula y metastatiza en la misma. Son el 5% de los tumores malignos de las glándulas salivales aunque este dato es variable y dependiente de la localización geográfica. Tiene su pico de incidencia en la 7-8ª décadas. Casi el 70% ocurre en hombres. La mayoría de los casos son carcinomas escamosos y melanomas (123-125).

La mayoría se localizan en la glándula parótida y solo unos pocos en la glándula submandibular ocurriendo en el tejido intersticial y/o en los ganglios

periparotídeos e intraparotídeos. El 80% de los localizados en la parótida son metástasis de tumores de cabeza y cuello. Por otro lado el 85% de los tumores metastásicos de las glándulas submandibulares son de lugares a distancia (pulmón, riñón y mama). En el 10% de los casos no se descubre el origen.

2.3 GRADUACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Es claro que el grado histológico es un factor pronóstico que predice la supervivencia, estratifica el riesgo de metástasis ganglionares y determina el tipo de cirugía así como la necesidad o no de terapia adyuvante. Durante mucho tiempo se han propuesto diferentes *Sistemas de Graduación* y aunque hasta la fecha no hay ningún consenso claro, parece que histológicamente se podrían considerar tres grados:

- *Tumores bien diferenciados o de bajo grado de malignidad o Grado I.*

Son aquellos tumores que presentan espacios quísticos o glandulares bien formados sin atipias ni pleomorfismo celular y con pocas mitosis. Suelen infiltrar localmente y muy rara vez asocian metástasis.

- *Tumores moderadamente diferenciados o de grado intermedio o Grado II.*

Tienden a producir grupos celulares sólidos con elevado pleomorfismo y mitosis ocasionales. Están asociados con un mayor número de recidivas y ocasionan metástasis de forma infrecuente.

- *Tumores Mal diferenciados o de Alto grado o Grado III.*

Tienen mayor grado de pleomorfismo y anaplasia y presentan formaciones glandulares o quísticas en algunos casos. Su tendencia a la recidiva así como a la diseminación metastásica es más común.

Según estos hallazgos microscópicos algunos tipos histológicos de carcinomas como el de células acinares, los adenocarcinomas polimorfos de bajo grado y los adenocarcinomas de células basales son tumores de bajo riesgo con un buen pronóstico, mientras otras como el carcinoma ductal o el carcinoma escamoso son lesiones de alto grado. Otros tipos histológicos pueden tener variantes dentro del mismo tumor con un curso más indolente o más agresivo. Por ejemplo el CME debería dividirse en tres grados (bajo, intermedio y alto) usando criterios

histopatológicos como el componente quístico, el número de mitosis, el grado de anaplasia o la existencia de invasión perineural o linfovascular. El CAD debería ser dividido en tubular o cribiforme (de grado intermedio) y sólido (alto grado). Combinando este sistema de graduación con la clasificación histológica previamente descrita podríamos decir que las diferentes variedades histológicas están englobadas en este sistema de la siguiente manera (62, 126):

Bajo Grado:

- CME de bajo grado
- Carcinoma de células acinares
- Adenocarcinoma de células basales
- Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
- Cistoadenocarcinoma
- Carcinoma de células claras
- Carcinoma epitelial mioepitelial

Grado Intermedio

- CME de grado intermedio
- CAD tubular y cribiforme
- Carcinoma mioepitelial
- Adenocarcinoma mucinoso

Alto grado

- CME de alto grado
- CAD indiferenciado
- Carcinoma ductal salival
- Adenocarcinoma NOS
- Carcinoma Oncocítico
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinosarcoma
- Carcinoma de célula pequeña
- Carcinoma de célula grande
- Carcinoma sebáceo
- Carcinoma mioepitelial
- Carcinoma de células acinares desdiferenciado
- Adenocarcinoma de células basales desdiferenciado

El **Estadía**je de los tumores que se originan en las glándulas salivales mayores se realiza siguiendo las recomendaciones del Comité Mixto Americano del Cáncer (AJCC) y la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) de acuerdo con la **Clasificación TNM** (127, 128). Los tumores de las glándulas salivales mayores tienen una clasificación TNM específica mientras que los localizados en las glándulas salivales menores lo hacen siguiendo el lugar anatómico donde se originan.

Este sistema se basa en las grandes series de Spiro y cols. (129) y de Levitt y cols. (130). Estos investigadores observaron que el pronóstico y supervivencia de un tumor dependía predominantemente de la localización y tamaño del tumor primario y de la presencia o ausencia de extensión local de la neoplasia. Esta extensión local viene definida como la evidencia clínica o macroscópica de la invasión de la piel, tejidos blandos, hueso o nervios (incluyendo la afectación del nervio facial y la extensión perineural). La evidencia microscópica exclusivamente no se considera suficiente para asignar un tumor con invasión local. Por otra parte, también se describieron otras variables como la afectación de ganglios linfáticos regionales (ganglios cervicales) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Así el sistema de estadía

je queda definido como:

T1: Lesiones menores de 2cm.

T2: Lesiones entre 2 y 4cm.

T3: Lesiones mayores de 4cm o aquellos con extensión extraparenquimatosa (evidencia clínica o macroscópica de invasión de partes blandas) o extraglandular.

T4 o enfermedad localmente avanzada: Se divide en **T4a** cuando es moderadamente avanzada y **T4b** cuando la enfermedad está muy avanzada.

En la AJCC 6ª edition, T4a y T4b eran referidos como lesiones resecables o irresecables respectivamente. En la actual se considera enfermedad moderadamente avanzada cuando el tumor invade la piel, la mandíbula, el conducto auditivo externo y/o el nervio facial. La forma local muy avanzada describe a un tumor que invade la base del cráneo y/o placa pterigoidea y/o rodea la arteria carótida interna.

2.4 TRATAMIENTO DE LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

El tratamiento de los tumores salivales es la cirugía cuya extensión varía, como ya hemos descrito un poco en el apartado de Lesiones Tumoraes, dependiendo del tipo histológico, el tamaño, la localización y la extensión.

En los tumores localizados en la glándula parótida existe el riesgo de lesión iatrógena del nervio facial durante la cirugía y el desarrollo del síndrome de Frey. La incidencia de disfunción transitoria del nervio facial se observa en el 10-68% de los casos mientras la disfunción permanente ocurre en el 0-19%. Estas complicaciones son mayores (2,7 veces más) cuando se realiza parotidectomía total o parotidectomía superficial completa que cuando se realiza parotidectomía parcial superficial (131) y la parálisis es con frecuencia más permanente cuando el paciente asocia diabetes o extensa parotidectomía (132). Los informes radiológicos deben referir cualquier extensión de la neoplasia al lóbulo profundo porque, aunque se puede realizar RM que valore las ramas del facial (133, 134) ésta no se usa de forma rutinaria en la clínica y por tanto, la referencia viene determinada por la separación en lóbulos descrita en el apartado de anatomía.

Por otro lado la técnica quirúrgica elegida no solo depende de diferenciar de forma preoperatoria si un tumor es benigno o maligno sino en determinar el subtipo histológico dentro de las lesiones benignas. Mientras el riesgo de recurrencia en los tumores de Warthin tratados con enucleación es del 2% en el AP es de aproximadamente el 85% (14, 15).

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES BENIGNOS

El tratamiento de las lesiones benignas se realiza con tumorectomía (enucleación-dissección extracapsular), parotidectomía superficial o en el caso de afectación del lóbulo profundo, con parotidectomía total con dissección y preservación del nervio facial. Se prefieren márgenes locales amplios pero no siempre es posible si la masa está en contacto con el nervio facial. La radioterapia poscirugía se reserva a pacientes con márgenes positivos o enfermedad recurrente multifocal. Aunque la parotidectomía superficial es también el tratamiento preferido para los tumores de Warthin la enucleación u observación puede estar indicada en algunos casos (13, 73). El motivo para plantear este tratamiento es la baja incidencia de

trasformación maligna asociada a este tumor. Cuando se decida un tratamiento conservador se debe observar que no aparezca un crecimiento rápido ya que se ha demostrado que esto presagia una transformación maligna (135).

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES MALIGNAS

El tratamiento de las neoplasias malignas pequeñas o de bajo grado requiere la escisión con bordes amplios. Se intentará respetar el nervio facial pero si tiene que ser sacrificado debido a la afectación neural directa por el tumor generalmente se lleva a cabo una reconstrucción inmediata con un injerto o reanastomosis. En los tumores indiferenciados o de alto grado, en aquellos con enfermedad local o regional avanzada (T3 o T4), en el tumor recurrente, o en la enfermedad con alto riesgo de recurrencia locorregional, incluyendo invasión angiolinfática o perineural o extensión extraparotídea o extracapsular, deberá seguirse de radioterapia. La radioterapia incrementa el control local de la enfermedad hasta en un 95% pero no necesariamente aumenta la supervivencia que a veces está condicionada por la existencia de recurrencias y la presencia de enfermedad metastásica. Por esta razón en muchos tumores con estadios tumorales avanzados se elige la adyuvancia con radioquimioterapia. La quimioterapia solo tiene un papel limitado, generalmente paliativo, en la enfermedad metastásica, recurrente o irresecable y avanzada (136, 137).

Las metástasis ganglionares suceden en el 10-40% de los carcinomas salivales. Su incidencia depende del grado y subtipo histológico, la localización y extensión (10) y el tamaño tumoral. Son más frecuentes en los tumores de alto grado (35-62%) que en los de bajo grado (0-15%), pero menos comunes que en otros carcinomas escamosos de cabeza y cuello. Aunque su incidencia es muy similar para aquellos localizados en la glándula parótida y submandibular, varía considerablemente en los localizados en las glándulas salivales menores (los localizados en la cavidad oral se asocian a un 10% de ganglios positivos, mientras que los que están en faringe o laringe lo hacen en un 30-47%). Determinan el estadio N y son un factor pronóstico independiente para la supervivencia pudiendo llegar a reducirla hasta en un 50% (9). En muchos casos son clínicamente ocultas (8-19%) (137) llegando incluso al 50% en los tumores de alto grado. La afectación linfática es ordenada, primero a ganglios parotídeos y periparotídeos y luego, progresivamente, a los niveles II, III y VA ipsilaterales.

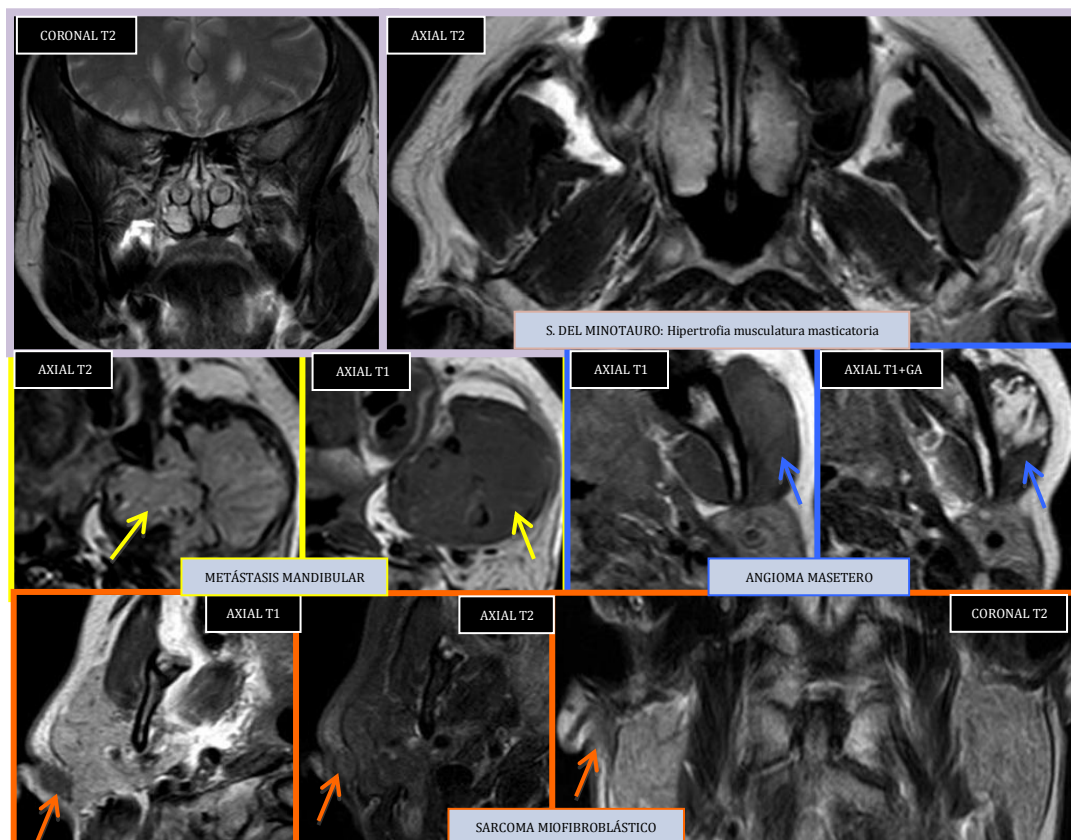
La disección cervical completa (niveles I-V) se debe llevar a cabo en todos los casos con sospecha clínica o radiológica de afectación ganglionar y de forma electiva en tumores de alto grado o en carcinomas gran tamaño (T3 y T4) (9).

Las metástasis a distancia se asocian con más frecuencia a los tipos histológicos de Carcinoma Salival Ductal y CAD, a los tumores de alto grado, a los tumores de gran tamaño y con mayor extensión local, y a aquellas lesiones que asocian metástasis ganglionares.

3 TÉCNICAS DE IMAGEN DE GLÁNDULAS SALIVALES

El papel de las técnicas de imagen en la evaluación de las lesiones salivales es múltiple. Como se mencionó previamente el primer paso es determinar la localización de dos formas: decidir si la lesión está o no en una glándula salival y una vez establecido su origen glandular determinar en qué lóbulo se halla localizada. A veces los pacientes acuden con tumoración palpable en región parotídea y la patología subyacente no se localiza intraglandular pudiendo corresponder a hipertrofia de músculos masticadores, lesiones mandibulares, lesiones intramusculares o tumores de localización extraparotídea (Imagen 1).

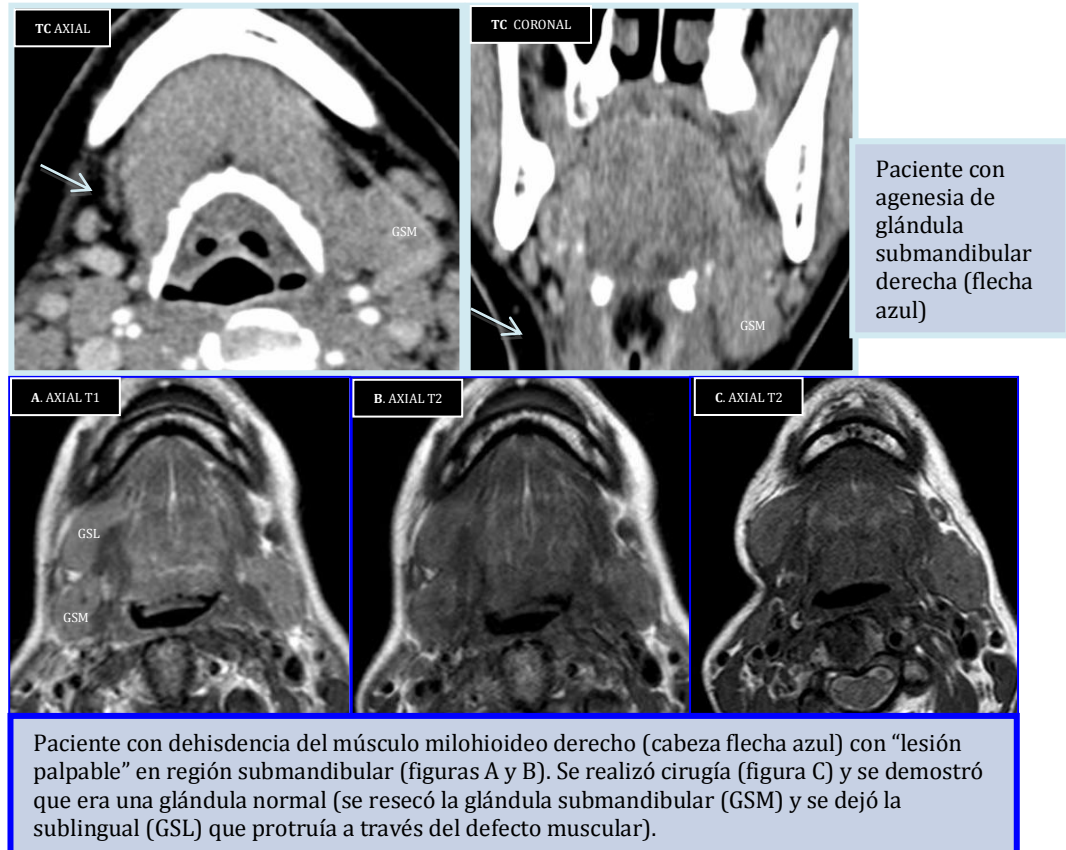
Imagen 1. Localización de la Lesión (Región parotídea).



Otras veces los pacientes acuden con tumoración palpable en región submandibular y la patología subyacente puede ser una luxación glandular a través de un músculo milohioideo dehiscente o una agenesia glandular en la que se palpa como patológico el lado sano, es decir el lado con presencia glandular. Esto si no se tiene en cuenta puede llevar a la realización de cirugías innecesarias. La RM puede identificar de manera correcta estas variantes de la

normalidad que seguirán la misma señal que el tejido salival en todas las potenciaciones (Imagen 2).

Imagen 2. Localización de la Lesión (Región submandibular).



Posteriormente se establecerán las características de la lesión que comprenden número (incluyendo la uni o bilateralidad) tamaño, bordes, patrón ecográfico, densitométrico o de señal y extensión. Con esto lo que se pretende es determinar la naturaleza de la lesión (esto es se trata o no de un tumor, es benigno o maligno), su estadiaje y la preparación para la citología y biopsia guiada por imagen y para la cirugía. Después del tratamiento de nuevo se emplean las técnicas de imagen en el seguimiento y ante la sospecha de recurrencia.

La indicación para elegir una u otra técnica de imagen depende de la sintomatología y cuadro clínico del paciente y las características de la técnica que incluyen fiabilidad, efectos secundarios, accesibilidad y costes (138).

El algoritmo propuesto en EEUU para la imagen de las glándulas salivales incluye TC sin y con contraste, RM sin y con contraste y sialografía o también SialoRM aplicados en orden diferente según los datos clínicos. En general se considera la

TC el mejor método para valorar las lesiones inflamatorias y la RM el mejor para los tumores. Sin embargo Yousem (139) dice que en manos experimentadas la ecografía podría suplantar a ambas en el diagnóstico de las lesiones superficiales de las glándulas salivales.

En Europa y Asia la ecografía es el primer método para valorar ganglios linfáticos y enfermedades de partes blandas en la región de la cabeza y el cuello incluyendo las glándulas salivales (140). Sin embargo en muchas ocasiones no permite ver las lesiones de forma completa debido a su localización, porque penetran en el lóbulo profundo o por detrás de la sombra acústica de la mandíbula. Además tampoco determina de manera fiable la extensión de las lesiones no pudiendo establecer si infiltra huesos o estructuras profundas que son invisibles a la eco (como la base del cráneo, el espacio parafaríngeo y los ganglios linfáticos profundos) (13, 139, 141).

Hagamos un repaso a las diferentes técnicas para definir sus características y su papel en el diagnóstico de las lesiones salivales.

3.1 RX SIMPLE

La RX es una técnica accesible y barata. Sin embargo su papel diagnóstico en las lesiones salivales se limita a determinar la existencia o no de cálculos. El 80-95% de los cálculos en la glándula submandibular y el 60-70% de los localizados en la glándula parótida son radiopacos y por tanto visibles en las RX simples de alta resolución. La técnica permite ver las calcificaciones pero no puede establecer con precisión si son verdaderamente cálculos o corresponden a malformaciones vasculares, ganglios linfáticos calcificados, cicatrices, arterioesclerosis o incluso tumores de pequeño tamaño con calcificaciones intrínsecas.

3.2 SIALOGRAFÍA CONVECCIONAL

Es una técnica de imagen que utiliza los RX y contraste no iónico para visualizar los ductos excretores glandulares. Se realizó por primera vez por Arcelin en 1921 (142).

Además del contraste no iónico se dispone de un conjunto de dilatadores (0,016 para el de Wharton y 0,035 para el de Stenon), una cánula sialográfica, un tubo conector de polietileno y una jeringa de 5ml. La técnica consiste en identificar el

orificio, e introducir y avanzar la cánula lentamente para evitar perforaciones. Posteriormente se inyecta contraste lentamente, de forma manual (aproximadamente de 1,5 a 4ml) y se realizan las radiografías.

En el momento actual se emplea en el estudio de la sialoadenitis crónica recurrente (en la que se observa agrandamiento irregular del ducto principal “en forma de salchicha”, y la amputación de los ductos distales) y en el S. de Sjögren (donde se evidencia el patrón típico de sialoectasia no obstructiva de morfología y extensión variable dependiendo del grado de afectación glandular). Ngu y cols. (143) la consideran particularmente importante en la evaluación de la estenosis de los ductos.

Aunque técnicamente es un método accesible su invasividad hace que no esté exenta de riesgos entre los que se incluyen las lesiones del sistema ductal excretor, reacciones alérgicas e infecciones glandulares agudas. Además, el desarrollo de la SialoRM, que permite ver con alta fiabilidad el sistema ductal sin ser una técnica invasiva, ha hecho que cada vez esté más en desuso.

3.3 ECOGRAFÍA

Es un método de imagen altamente empleado en el estudio de las glándulas salivales, siendo considerada en muchos centros la técnica de elección (144). La localización superficial de las glándulas las hace ideales para su estudio por esta técnica (145) que además es no invasiva, ampliamente disponible, no emplea radiaciones ionizantes y puede ser útil como guía para la realización de estudios citológicos o histológicos (PAAF y BAG).

Existen varias modalidades ecográficas en el estudio glandular: La ecografía en modo B, la ecografía Doppler, la ecografía con contraste y la elastografía.

3.3.1 ECOGRAFÍA EN MODO B

Esta modalidad se utiliza para valorar la localización y las características básicas de las lesiones glandulares. Define en muchos casos si la lesión es intra o extraglandular (146, 147) y cuando la lesión se visualiza de forma completa la resolución de la imagen es muy alta. Sin embargo no define de forma completa la extensión de la lesión (a la base del cráneo o al espacio parafaríngeo), la relación de la misma con el nervio facial, ni consigue ver con claridad aquellas lesiones

localizadas en el lóbulo profundo parotídeo o submandibular, aun a pesar del desarrollo de métodos gráficos que permiten realizar una localización más precisa (148).

Por otro lado diferencia de forma clara las lesiones quísticas de las no quísticas o de las que tienen un componente mixto, así como la homogeneidad o heterogeneidad de las mismas. Las lesiones quísticas, como ya se ha referido, son generalmente benignas y no requieren un estudio más allá. Sin embargo existen muchas lesiones que tienen un componente mixto quístico- sólido que pueden ser tanto benignas (AP y tumores de Warthin) como malignas (componente necrótico de los carcinomas) no pudiendo por tanto determinar el tercer paso en la caracterización de las lesiones glandulares que es decidir si la lesión es benigna o maligna. Además aunque los carcinomas suelen tener típicamente una ecotextura más heterogénea que la mayoría de los tumores benignos, los hemangiomas y linfangiomas e incluso algunos AP y tumores de Warthin (sobre todo con el uso de transductores de alta resolución) pueden presentar un aspecto muy heterogéneo en el estudio ecográfico (149).

3.3.2 ECOGRAFÍA DOPPLER

Esta modalidad ecográfica permite el estudio de la macrovascularización de los tumores. Es sabido que los tumores malignos necesitan neovascularización para su crecimiento y por tanto muestran características de hipervascularización en el estudio Doppler. Como hemos referido varias veces, la mayoría de las lesiones salivales son benignas y de ellas el AP es la lesión prevalente. Este tumor presenta una vascularización pobre de tipo marginal (150) o con un patrón en canasta “basketlike” (151). Otros tumores benignos como los tumores de Warthin tienen una vascularización mayor y de tipo central o mixto. Sin embargo aunque hay estudios que dicen que este grado de vascularización y la distribución de la misma pueden ayudar a diferenciar los distintos tipos lesionales (152) otros no obtienen resultados concluyentes (153, 154).

3.3.3 ECOGRAFÍA CON CONTRASTE

La ecografía con contraste es una técnica que se realiza tras la administración de contraste intravenoso ecográfico. Éste consiste en una suspensión de microburbujas que resuenan bajo el haz de ultrasonidos y que al resonar emiten armónicos que son transformados en señal. Permite valorar los vasos y el análisis cuantitativo de la microvascularización de la glándula y de las lesiones debido a su carácter dinámico y alta resolución temporal (155).

Aunque hay estudios que demuestran diferencias significativas en los valores del área bajo la curva de intensidad-tiempo y el tiempo de tránsito medio en los tumores malignos (donde son mayores) comparado con los tumores benignos y entre el AP y tumor de Warthin, sin embargo y como sucedía con el Doppler color, existen solapamientos entre los procesos benignos hipervasculares y los malignos, fundamentalmente entre los tumores de Warthin y los carcinomas, y entre diferentes estudios (150, 156, 157). Este solapamiento aunque podría ser parcialmente evitado si se añaden otras características de las lesiones que se pueden definir en el estudio ecográfico, siguiendo un protocolo multimodal (158), como son los bordes y la ecoestructura, en el momento actual los estudios publicados engloban series pequeñas y no son totalmente concluyentes.

3.3.4 ELASTOGRAFÍA

Es una técnica ecográfica que permite valorar la rigidez de los tejidos. Los tejidos con componentes neoplásicos malignos son más rígidos que aquellos con componentes benignos. De esta manera esta técnica se ha utilizado en múltiples órganos (tiroides, mama, hígado y próstata). En el estudio de los nódulos tiroideos tiene un alto potencial para predecir malignidad con altos valores de sensibilidad y especificidad. En el estudio de las lesiones parotídeas se ha visto que el AP presenta regiones de rigidez similares a los tumores malignos y que la presencia de áreas quísticas, que se observan en lesiones benignas y malignas, hacen difícil la evaluación de la elasticidad de las áreas sólidas. Por tanto esta técnica hoy por hoy no ha demostrado un resultado que permita de manera clara excluir malignidad (159, 160).

3.4 PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA Y BIOPSIA CON AGUJA GRUESA

3.4.1 PUNCIÓN - ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA

La PAAF es el procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra de tejido mediante la punción con una aguja de pequeño calibre conectada a una jeringa y la realización posterior del aspirado a través de ella (161). De esta manera se obtienen células aisladas que se extienden sobre un porta. No es una biopsia sino una citología, no se realiza estudio histológico de la estructura del tejido y por tanto, a veces no se puede establecer un diagnóstico de certeza.

Sus inicios se remontan a 1847 (162) cuando Kun la describe como un nuevo instrumento para el diagnóstico de tumores. Sin embargo el estudio detallado y sistemático de la PAAF no se lleva a cabo hasta finales de los años 20 por Hayes Martin, un cirujano de cabeza y cuello, y James Ewing, Jefe de patología del New York Memorial Hospital. En este principio no se tuvo mucha confianza en ella y cayó en desuso. Se retoma el interés en 1950, en Europa en Stockholm Karolinska Radiumhemmet Hospital. Allí se establecen los primeros requisitos científicos para definir los criterios diagnósticos en una amplia variedad de patologías (163).

Su empleo en el estudio de las lesiones parotídeas se realiza en dos sentidos: definir si la lesión es neoplásica o no y una vez decidido el carácter tumoral determinar si es benigna o maligna. Aunque de forma global la especificidad para el diagnóstico de neoplasia es del 98% y del 96% para el diagnóstico de malignidad, y la sensibilidad para el diagnóstico de neoplasia es del 96% y del 79% para el de malignidad, existe una amplia variabilidad en los resultados de la exactitud de esta técnica. Cuando se lleva a cabo con técnicas de imagen mejora la exactitud. Por ejemplo, el uso de la guía ecográfica que permite evitar las lesiones quísticas o necróticas y dirigirse a áreas sólidas, y permite asegurar si la punta de la aguja está o no en la lesión (164). Sin embargo cuando se realiza a ciegas la sensibilidad para la detección de malignidad es solo del 38% (165, 166). Además se argumenta que la hiperplasia reactiva con atipia en los ganglios linfáticos adyacentes a la glándula salival es indistinguible de las metástasis de carcinoma o linfoma (167-169) y que el rango de no diagnóstico para las lesiones de cabeza y cuello varía del 10-30%.

Las condiciones de los estudios tales como tener o no un patólogo en el lugar de la punción para la evaluación inmediata (161, 170, 171) y su nivel de experiencia, el tamaño de la aguja, el número de muestras obtenidas, la preparación de la extensión y la técnica de teñido (172), y si la toma de muestra está guiada por imagen y el tipo de imagen, son las responsables de la gran variabilidad.

Además la técnica no está exenta de complicaciones como la diseminación del tumor, la lesión del nervio facial y la hemorragia.

Por todo lo expuesto hay autores que postulan que la dependencia indiscriminada de los resultados de la PAAF a expensas de los hallazgos clínicos, radiográficos e intraoperatorios es injustificada y que los resultados de la PAAF deben contribuir a no desplazar la impresión general diagnóstica (173).

3.4.2 BIOPSIA CON AGUJA GRUESA

Esta técnica se ha planteado como alternativa a la PAAF con el fin de aumentar la exactitud diagnóstica. Consiste en la recogida de una muestra de tejido mediante la colocación de una aguja biselada conectada a una pistola. Al obtenerse un cilindro se consigue un estudio histopatológico de la lesión.

Buckland y cols. (174) reportaron una serie de biopsias parotídeas con aguja gruesa (BAG) en 16 pacientes en los cuales la biopsia consiguió resultados en todos mientras que la PAAF no fue concluyente en 13 casos. La exactitud diagnóstica fue del 100% en 7 pacientes a los que se realizó cirugía mientras que a los otros 9 se consiguió evitar una cirugía innecesaria.

Breeze y cols. describieron la técnica bajo guía ecográfica para el diagnóstico de 200 lesiones parotídeas y sus resultados fueron concluyentes en 198 pacientes. Consiguieron una exactitud del 99,1%, una alta sensibilidad y especificidad, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 98,8% (175). Similares resultados se han descrito en series posteriores (176).

A pesar de estos buenos resultados, al ser más invasiva que la PAAF, está asociada a más complicaciones. Así se han descrito siembra de tumores (177, 178), lesiones vasculares y presencia de hematomas en el 1-2% de los pacientes (167, 179) y una mayor incidencia de lesión del nervio facial.

A pesar de todo existen autores que la proponen como arma adjunta o incluso sustituta de la PAAF porque hay casos en los que una PAAF no diagnóstica o con

resultados inexactos puede conducir a una intervención quirúrgica innecesaria o un retraso en remitir al paciente (179, 180).

3.5 GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía es un test de medicina nuclear que valora la función de las glándulas salivales por el patrón de captación y secreción de un trazador radiactivo, el Tecnecio 99 (Tc99). Este trazador se capta en la glándula tiroidea, en los ductos lacrimales y en las glándulas salivales después de su administración intravenosa permitiendo obtener datos de la función glandular en relación con su cinética de captación y liberación (181).

El procedimiento se lleva a cabo administrando por vía intravenosa 10mCi de Tc99 seguido por la adquisición de imágenes de forma inmediata y a los 5 minutos. Posteriormente se administra al paciente por vía oral zumo de limón y se obtiene de nuevo imágenes en lo que se llama la fase secretora. La diferencia de la captación entre la glándula tiroidea y las glándulas salivales proporciona una valoración subjetiva cualitativa.

Se ha utilizado en el diagnóstico de los tumores de Warthin y oncocitomas demostrando que, el incremento significativo de la retención del trazador después de la estimulación con zumo de limón y el patrón retrasado de lavado, tienen un alto valor predictivo positivo para el diagnóstico de los mismos (182, 183).

Sin embargo tiene inconvenientes. Primero no se puede cuantificar el grado de captación y eliminación y por tanto los resultados no se pueden comparar. Segundo la técnica ha demostrado ser útil en estos dos tumores referidos pero no en el resto de lesiones salivales. Además hay estudios que demuestran que la RM dinámica es incluso más útil en la evaluación del tumor de Warthin (184).

3.6 TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES – TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

Es una técnica híbrida resultado de la fusión de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía Computadorizada (TC). La PET permite cuantificar procesos bioquímicos y funcionales y la TC valora aspectos morfológicos. Tras la administración de un fármaco marcado con un isótopo

emisor de positrones, fluor-desoxiglucosa (F18-FDG) se obtiene la imagen con un TC multidetector y una cámara PET.

Esta técnica, que ha demostrado ser útil en el estudio del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, parece ser menos exacta en los cánceres de glándulas salivales (185, 186). Aunque en las lesiones parotídeas malignas existe una captación incrementada (187), también se ve en lesiones inflamatorias y en los tumores benignos. No es una modalidad que se emplee en el diagnóstico inicial de las lesiones tumorales sino en el estadiaje tumoral (porque permite una evaluación más exacta de las metástasis regionales y a distancia), en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en el diagnóstico de las recurrencias (188).

Como se ha comentado previamente entre los factores que afectan al pronóstico de un cáncer salival está el estadio clínico (189). Para alcanzar un resultado de tratamiento aceptable es necesaria la evaluación exacta de la extensión de la enfermedad local, regional y a distancia. Las metástasis ganglionares histológicas se encuentran en el 12% y el 45% de pacientes sin afectación ganglionar en la exploración clínica (7, 9, 190). En pacientes con carcinoma de glándulas salivales de grado intermedio y alto la PET ha demostrado ser más sensible y exacta que la TC y la RM en la detección de metástasis cervicales usando la histopatología como estándar de referencia. Esto puede permitir establecer que carcinomas de alto grado con alto valor de captación (Standar Uptake Value -SUV) ganglionar deben tratarse con una disección cervical sin considerar la sospecha clínica de afectación nodal y sin embargo tumores de grado intermedio o bajo sin afectación ganglionar en la PET no deben requerir disección cervical (191, 192).

3.7 TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA Y SIALOGRAFÍA CON TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA

La TC se ha usado de forma habitual en el estudio de las lesiones de cabeza y cuello. Es una técnica rápida y de fácil acceso. En las glándulas salivales se utiliza sin contraste como el método de imagen más sensible para detectar cálculos en el sistema ductal o en el parénquima glandular. El estudio con contraste está indicado en la patología inflamatoria así como de forma aislada o complementaria a la PET en el estadiaje ganglionar.

También se emplea como herramienta diagnóstica de apoyo en la realización de

PAAF y BAG en lesiones salivales no palpables como las localizadas en el lóbulo profundo o en el espacio parafaríngeo (193) (Imagen 3).

Se han descrito sin embargo dificultades diagnósticas. Así las imágenes adquiridas con contraste pueden no ver lesiones que son evidentes clínicamente (194). Los dos motivos por lo que se produce son el escaso realce de algunos tumores salivales y la alta densidad inherente de las glándulas salivales. Esto último es especialmente relevante en individuos jóvenes y en las glándulas submandibulares dado que en los primeros no existe la sustitución grasa que se observa en las edades más avanzadas y porque en las segundas no se produce la lipomatosis que se desarrolla en las glándulas parótidas.

La TC Sialografía es una combinación de la sialografía convencional y la TC que se desarrolló para la evaluación preoperatoria de los tumores y el sistema ductal salival (195, 196). La resolución es inferior a la sialografía convencional, está asociada a una mayor dosis de radiación y además el desarrollo de la RM Sialográfica la ha sustituido por completo.

Imagen 3. PAAF guiada por TC.

Paciente con antecedente de Ca. Próstata que en la PET- TC presenta un foco de captación en el espacio parafaríngeo. En la RM (figura A) se identifica un nódulo hipointenso (flecha blanca). La PAAF guiada por la TC (figura B) describe una citología compatible con tumor de Warthin.

3.8 RESONANCIA MAGNÉTICA MULTIPARAMÉTRICA

Se define como el estudio de Resonancia Magnética (RM) que combina la imagen morfológica, obtenida mediante las secuencias y potenciaciones habituales y la imagen biológica, obtenida mediante las secuencias avanzadas que, en el estudio de las glándulas salivales incluye la RM de difusión (en inglés Diffusion Weigthed Imaging- DWI) y la RM de perfusión (en inglés Perfusion Weigthed Imaging- PWI).

No se incluye como RM Multiparamétrica la RM sustituta de la sialografía convencional. Esta técnica se consigue gracias a que la saliva tiene un alto valor T2 y actúa como un contraste endógeno. Así sin necesidad de canular el conducto principal e inyectar contraste se pueden ver los conductos de Wharton y Stenon con secuencias muy potenciadas en T2 (TSE, RARE, HASTE, SPACE son los

nombres de las secuencias potenciadas en T2 según la marca de RM) y tras estimular el sistema excretor salival con zumo de limón, ácido cítrico al 5% o ácido tartárico (197).

3.8.1 RM MORFOLÓGICA

Esta forma de aplicar y leer la imagen se utiliza para definir las características básicas de los tumores y su extensión local y regional. La información se obtiene tras el estudio de las secuencias básicas potenciadas en T1 y T2 que se realizan sin y con saturación grasa y sin y tras administrar gadolinio.

Debe ser el primer paso en el estudio de los diferentes procesos patológicos y en el caso de los tumores de las glándulas salivales revierte especial interés debido al pleomorfismo existente en estas lesiones.

IMAGEN POTENCIADA EN T1

Se emplea para determinar la localización y extensión de la lesión y para definir los márgenes.

La localización representa el primer paso en la definición de todos los procesos patológicos del cuerpo humano porque determina en gran parte el diagnóstico diferencial. Además en el caso de las lesiones salivales, es necesaria junto con el grado de extensión para establecer el tipo de cirugía.

El estudio de los márgenes lesionales ha demostrado ser el mejor discriminador morfológico entre procesos benignos y malignos. Las lesiones de bordes bien definidos suelen ser de naturaleza benigna mientras que aquellas con márgenes mal definidos de forma parcial o total o que infiltran de manera clara el tejido adyacente o las estructuras profundas suelen ser tumores malignos (16, 69, 198-205).

El patrón de señal en potenciaciones T1, a diferencia de su valor en potenciaciones T2 es poco discriminador de lesiones benignas o malignas ya que la mayoría de las lesiones, sea cual sea su naturaleza, tienen una señal hipointensa con respecto al tejido salival e isointensa en relación con el músculo. Sin embargo es útil para identificar las lesiones que tienen focos de alta señal de forma espontánea. La hiperseñal en potenciaciones T1 que se adquieren sin contraste intravenoso está relacionada con la presencia de contenido proteináceo o

hemorrágico. Los procesos que de forma característica muestran este tipo de señal son los tumores de Warthin (24). Se ha demostrado que las áreas de hiperseñal en estos tumores corresponden histopatológicamente a acumulación de quistes microscópicos (que pueden no asociar, a pesar de ser quistes, señal hiperintensa en potenciaciones T2) que contienen líquido proteináceo, células espumosas, células rojas y neutrófilos. También las metástasis de tumores hipervasculares como el melanoma y el adenocarcinoma de células renales pueden presentar focos de hiperseñal en T1 debido a la presencia de restos hemáticos característicos de éste tipo de lesiones.

La adquisición T1 tras administrar gadolinio ofrece otro perfil de la enfermedad. Define el grado y la homogeneidad de la captación de este contraste. Una lesión puede captar o puede no hacerlo y su grado de captación puede ser intenso, cuando presenta una captación similar a los vasos sanguíneos o a la mucosa, o moderado o leve cuando lo hace de forma similar o menor al parénquima glandular respectivamente. Se ha definido que un patrón de captación intenso es altamente sugestivo de proceso benigno siendo éste muy característico de los adenomas pleomorfos y angiomas. Por otro lado una lesión es homogénea cuando capta contraste de forma similar en su totalidad y es heterogénea cuando no lo hace. La heterogeneidad de las lesiones en la mayoría de los casos refleja componentes quísticos-necróticos y es ligeramente más prevalente en lesiones benignas que en las lesiones malignas, aunque existen autores que dicen que esta característica no es estadísticamente significativa (16), y otros que cuando constituye más del 30% del total de la lesión es diagnóstico de benignidad (82).

Por último, de forma reciente se ha valorado en esta potenciación, tras administrar gadolinio y con saturación grasa la presencia de una cápsula like o realce en banda como discriminador de lesiones benignas y malignas (206, 207). La existencia o no de cápsula, su grosor y si ésta es o no completa puede ser un valor diferenciador. Histológicamente en los tumores malignos esta cápsula está formada por una infiltración de tejido fibroso con un número variable de células tumorales y linfocitos (la densidad de los microvasos no se ve incrementada) mientras que en los benignos representa tejido fibroso sin infiltración de células tumorales y alguna infiltración de un pequeño número de linfocitos.

IMAGEN POTENCIADA EN T2

La imagen en T2 se emplea para definir las características tisulares de la lesión, fundamentalmente el grado de señal y su homogeneidad, la morfología y la existencia de cápsula. Es un tipo de potenciación que refleja los cambios patológicos mejor que otras secuencias de pulso y puede permitir la predicción de la naturaleza histológica (70).

Las lesiones con alto contenido celular (16, 69), tejido fibroso o restos hemáticos tienen intensidad de señal (IS) baja en T2. Sin embargo las lesiones hipocelulares, necróticas, quísticas o con contenido mixoide tienen alta IS en T2. Así la intensidad de señal en T2 ha demostrado ser un patrón predictor fiable de si el tumor es benigno o maligno: a mayor intensidad de señal en T2 mayor será la probabilidad de que el tumor sea benigno. La menor IS refleja hechos histopatológicos que se observan en los tumores de alto grado como la ausencia de contenido seroso o mucinoso, el alto índice mitótico y celularidad y la alta relación núcleo citoplasma (69-71, 199, 200).

Para establecer el concepto de alta o baja señal se utiliza un elemento de referencia que se encuentre de manera constante y poco variable en la imagen. En diferentes publicaciones se calcula teniendo en cuenta el líquido cefalorraquídeo (LCR) (18, 24, 25), y en otras se considera la grasa o el tejido parotídeo sano (16), de tal manera que se considera hiperseñal si tiene una señal mayor, igual o menor que éstos.

Morfológicamente los tumores pueden tener bordes bien definidos o mal definidos. Los bordes bien definidos pueden ser redondos y circunscritos o ser lobulados. Los contornos lobulados, que han demostrado tener alta especificidad como signo diferenciador del AP (con un valor predictivo positivo diferenciador de AP o tumor benigno del 74% y 89% respectivamente) se definen con excelencia con esta potenciación (72, 208, 209).

Por último la presencia de cápsula, que es característica en muchas lesiones benignas, no es visible en la mayoría de los estudios potenciados en T1 sin gadolinio y sin embargo es fácilmente visible en potenciaciones T2 por su baja señal con respecto al tejido parotídeo. La existencia de esta cápsula completa ha reportado una sensibilidad y especificidad del 82% y 85% respectivamente en diferenciar AP de otros tumores y del 95% en diferenciar tumores benignos de malignos(72).

3.8.2 IMAGEN DE PERFUSIÓN

La imagen de perfusión es una información obtenida de las técnicas de imagen sobre la composición microvascular de los tejidos. Para poder entender debemos recordar en qué consiste la neovascularización y en que se basan las diferentes técnicas para su estudio.

NECESIDAD DE NEOVASCULARIZACIÓN

Las células de los mamíferos requieren oxígeno y nutrientes para su supervivencia y para eso se deben localizar entre 100-200 μ de los vasos sanguíneos, que es el límite de difusión para el oxígeno. Para que los organismos multicelulares crezcan más allá de su tamaño deben reclutar nuevos vasos por vasculogénesis y angiogénesis, procesos que están regulados por moléculas pro y antiangiogénicas. Del mismo modo, para que los tumores puedan crecer más allá de un tamaño y metastatizar a otros órganos necesitan también neovascularización. En este caso las moléculas pro y antiangiogénicas pueden venir de las mismas células tumorales, de las células endoteliales, de las células estromales, de la sangre y de la matriz extracelular. Su contribución depende del tipo y localización del tumor y probablemente cambie con el crecimiento tumoral, la regresión y la recaída.

La observación de que existe angiogénesis alrededor de los tumores se realizó hace casi 100 años (210). La hipótesis de que un tumor produce una sustancia angiogénica difusible se presentó en 1968. En 1971 Folkman (211) propuso que el crecimiento tumoral y las metástasis dependen de la angiogénesis y por tanto bloquearla sería una estrategia para poder detener un tumor. Esta posibilidad estimuló una búsqueda intensa de moléculas pro y antiangiogénicas. En 1976 Gullino (212) mostró que las células en el tejido precanceroso adquieren su capacidad angiogénica en su camino a llegar a ser cancerosas.

Ahora es claro que el switch angiogénico está en “on” u “off” dependiendo de si existen moléculas pro angiogénicas o antiangiogénicas. Hay varias señales que activan este switch como el stress metabólico (baja presión de oxígeno, bajo ph o hipoglucemia), el stress mecánico (por ejemplo la presión creada por las células que proliferan), la respuesta inmune- inflamatoria (por ejemplo las células inmunes-inflamatorias que han infiltrado el tejido) y mutaciones genéticas (por ejemplo la activación de oncogenes o delección de genes supresores de tumor que controlan la producción de reguladores angiogénicos).

MECANISMOS DE FORMACIÓN Y ESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos en un embrión se forman desde precursores endoteliales (Vasculogénesis). Posteriormente esta red primitiva se expande (Angiogénesis) por gemación, coaptación o intususcepción (en la que las columnas de tejido intersticial se insertan en la luz de vasos preexistentes y dividen la luz del vaso) (213). Los precursores endoteliales circulantes que se liberan desde la pared del vaso o se movilizan desde la médula ósea pueden también contribuir a la angiogénesis tumoral. Hay varios factores moleculares que están implicados en el mecanismo de crecimiento vascular entre ellos los derivados de la familia del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la angiopoietina. La expresión temporal y espacial de estos reguladores no está tan bien coordinada en los tumores como en la angiogénesis fisiológica y su mecanismo de acción se comprende mal.

Además los vasos tumorales son estructural y funcionalmente anormales. Carecen de mecanismos protectores que los vasos normales adquieren durante el crecimiento y no siempre se componen de una línea homogénea de células endoteliales. No tienen células perivasculares funcionales las cuales son necesarias para proteger a los vasos contra cambios en el balance hormonal y de oxígeno proporcionándoles el control vasoactivo necesario para acomodar las necesidades metabólicas e inducir la quiescencia vascular. Las paredes endoteliales pueden estar tapizadas por solo una capa de células tumorales, por un mosaico de células tumorales y endoteliales y pueden tener numerosas aperturas (que favorecen que los nutrientes alcancen y alimenten a las células que crecen rápidamente).

La angiogénesis y permeabilidad vascular depende del tipo de tumor y del órgano huésped donde el tumor crece en parte debido a que cada órgano tiene diferentes células estromales que producen diferentes moléculas pro y antiangiogénicas. Todo lo que constituye un mayor desafío en el tratamiento contra el cáncer.

Por eso para el tratamiento de los tumores se han diseñado drogas inhibidoras angiogénicas y agentes disruptores vasculares que se dirigen a las células endoteliales y pericitos. Muchas de estas drogas son costosas, tienen efectos secundarios y a veces ofrecen beneficios discretos en cuanto a la supervivencia. Estos hechos elevan el interés con respecto a la evaluación de la angiogénesis tumoral (214).

TÉCNICAS PARA MEDIR LA NEOVASCULARIZACIÓN

Como hemos visto el desarrollo y crecimiento de tumores implica neovascularización que será mayor en las lesiones con mayores requerimientos energéticos que suelen ser las más agresivas. Por otro lado aquellos tumores que estén involucionando, lo que sucede en los que reciben tratamiento y este tratamiento es efectivo, tendrán menor vascularización. Y los tumores que recurran después de un tratamiento de nuevo necesitarán crecimiento vascular. Estos hechos son los que han elevado el interés por las terapias antiangiogénicas y por los marcadores o técnicas de imagen que puedan evidenciarlos. Las terapias evitarán la neovascularización y las técnicas determinarán si existe o no tal neovascularización y si los tratamientos antiangiogénicos son efectivos. No se hablará solo del tipo histológico sino del paciente concreto y por tanto el tratamiento será más personalizado y costoefectivo.

Histopatológicamente existen biomarcadores de angiogénesis, como la densidad de la microvasculatura (MVD) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, pero su determinación es cara, invasiva y no está ampliamente disponible.

Por eso se han desarrollado sistemas no invasivos por medio de varias técnicas de imagen: RM, US, TC y PET (215). Estas modalidades valoran la angiogénesis midiendo el flujo sanguíneo tumoral (FS), el volumen sanguíneo tumoral (VS), la permeabilidad y la morfología de las curvas de captación obtenidos en la valoración de la imagen dinámica (213, 216).

DESARROLLO DE LA IMAGEN DE TC Y RM DE PERFUSIÓN

El principio dinámico de la perfusión se desarrolló con la TC para el diagnóstico en el ictus en 1980 por Axel. Desde entonces se ha mejorado en la velocidad de adquisición, la cobertura volumétrica y la resolución espacial pero el principio de la imagen permanece.

La clave en la que se basan estas técnicas es el hecho de que el espacio vascular del tejido que se estudia se asume, desde el punto de vista hemodinámico, comparable a un único compartimento con una sola entrada y una sola salida que son la arteria que alimenta y la vena que drena respectivamente. El modelo de compartimento único es adecuado si se supone que no hay extravasación del medio de contraste o es insignificante. Pero si existe extravasación, como es lo que ocurre en los neovasos de los tumores por la permeabilidad alterada, se debe

usar un modelo de compartimento dual (modelo Tofts). De esta forma se adquiere la imagen registrando los cambios de señal y densidad que se producen en los tejidos durante el paso del medio de contraste intravascular considerando los dos componentes intravascular e intersticial.

Los principios para la computación de los parámetros de perfusión para la TC y RM son similares, pero con diferentes técnicas. En la TC de Perfusión (TCP) existe una relación lineal entre la concentración de contraste y la atenuación lo que facilita las medidas cuantitativas del FS y VS. En la RM la relación entre la intensidad de señal y la concentración de contraste no es lineal sino logarítmica.

3.8.2.1 TC DE PERFUSIÓN

La TC tiene dos pasos, una adquisición basal sin contraste para seleccionar el área apropiada para el estudio (en esta fase el grosor de corte debe ser más grueso y una dosis menor (217)), y una adquisición dinámica del volumen seleccionado. La adquisición dinámica debe empezar antes de que el agente de contraste llegue para poder determinar los valores de densidad basales. La sustracción de los valores basales de cada una de las series dinámicas da lugar a las curvas de densidad tiempo (218).

Se debe administrar una cantidad de 40-70ml de contraste a alto flujo ($>4\text{mL/s}$) seguido de 20-40mL de suero para conseguir un bolo compacto y estrecho. La adquisición dinámica puede dividirse en dos fases diferentes. En la fase temprana o de primer paso se requiere que la imagen se consiga en modo cine (adquisición axial con rotación continua del tubo sin movimiento de la mesa) y necesita de un muestreo temporal alto ($<2\text{sg}$). Esta fase de primer paso generalmente dura hasta 45sg desde el comienzo de la administración de contraste (entre 40-60sg). El realce es principalmente debido al contraste intravascular. En la segunda fase o fase intersticial se requiere un muestreo temporal menor (5-15 sg por adquisición), se obtiene entre 2-10min y en ella el contraste pasa al compartimento extravascular extracelular. Se usa por tanto para alorar la permeabilidad vascular (219).

Con la TCP se han detectado los cambios en la microvasculatura que ocurren en las neoplasias como resultado de la neoangiogénesis. Se ha demostrado que los cánceres de cabeza y cuello demuestran aumento de la permeabilidad, aumento del FS y VS, y disminución del tiempo de tránsito medio (TTM) comparado con

el tejido normal o las lesiones benignas. Sin embargo existe solapamiento de los valores en el caso de las glándulas salivales entre el tejido normal, lesiones benignas y tumores malignos.

Quizás el TTM sea el mejor discriminador demostrado entre patologías malignas y benignas en los tumores de cabeza y cuello en general (las lesiones con $TTM < 3,5sg$ suelen ser malignas y las benignas suelen asociar un $TTM > 5,5sg$) (220).

De modo particular en las neoplasias de glándulas salivales, en especial de la glándula parótida, la TCP consigue discriminar entre tumores benignos y malignos fundamentalmente cuando se analizan las morfologías de las curvas de captación y se valoran las diferencias en el tiempo para alcanzar el pico de densidad máximo (TTP) y el patrón de lavado del contraste entre las diferentes lesiones (221-223). Los AP tienen una curva de captación ascendente del contraste (no claro TTP), los tumores de Warthin tienen un TTP corto seguido de un lavado rápido y los tumores malignos tienen un TTP corto seguido de un lavado gradual.

El mayor inconveniente que ofrece la TC en el estudio de los tumores salivales está en la técnica en sí que utiliza radiaciones ionizantes y en el caso de los estudios de perfusión, que son multifásicos y por tanto las dosis de radiación son mayores.

3.8.2.2 RM DE PERFUSIÓN

El estudio de perfusión en RM se puede realizar sin o con contraste intravenoso.

La imagen sin contraste se denomina Arterial Spin Labeling (ASL). En este método se realiza una adquisición basal de la imagen y posteriormente otra adquisición tras el marcaje de la sangre con un pulso radiofrecuencia. La sustracción de las dos imágenes permite obtener la imagen de perfusión. Esta técnica se emplea en el estudio de los tumores cerebrales pero no es de uso sistemático en la práctica clínica ni en la mayoría de los centros. En el estudio de la patología tumoral de cabeza y cuello no existen publicaciones (solo alguna comunicación en el congreso de la International Society for Magnetic Resonance in Medicine, ISMRM, de Mayo del 2014 acerca de carcinomas escamosos de cabeza y cuello y tumores de Warthin).

La perfusión RM con contraste puede realizarse de dos formas: Con técnicas

potenciadas en T1, generalmente denominadas Dynamic Contrast Enhancement Imaging (DCE) o con técnicas potenciadas en T2* generalmente llamadas Dynamic Susceptibility Contrast Imaging (DSC). La imagen se consigue valorando el realce que se produce en los tejidos con el paso de contraste. La imagen por susceptibilidad se obtiene debido a la caída de señal T2 que se produce en los tejidos durante el paso de contraste. La técnica T2 es la empleada de forma habitual en la determinación del VS, esto es la densidad capilar, de los tumores cerebrales y la técnica T1 mide parámetros relacionados con la pérdida del contraste, esto es valora mejor la permeabilidad y es la empleada más frecuentemente en los tumores de cabeza y cuello y la que hemos utilizado en este trabajo con tumores salivales. La DCE depende de varios factores como el valor T1 del tejido precontraste, la perfusión tumoral, la matriz intersticial tumoral, la densidad capilar y la permeabilidad capilar. La DSC solo responde a cambios específicos en la perfusión microvascular.

RM DE PERFUSIÓN- IMAGEN POR REALCE (DCE)

Como sucedía en la TCP se requiere una imagen basal y una imagen tras administrar contraste. Los cambios en el tiempo de relajación T1 debidos a la presencia del agente de contraste permiten calcular la concentración de contraste en el tejido.

Para calcular el tiempo de relajación T1 basal por pixel se realizan dos secuencias eco de gradiente- GE (FFE) con diferente flip angle (FA). Los FA típicos son 5 y 15°.

Después se inyecta un bolo de contraste rápido (2ml/sg) y se adquiere una serie dinámica T1 con una resolución temporal típica de 1 dinámico cada 5sg durante una duración de varios minutos. El agente de contraste administrado llegará por las arterias y finalmente, por el lecho capilar a todos los tejidos.

Como ya se ha referido en un tejido tumoral la angiogénesis y la permeabilidad vascular estarán incrementadas y por tanto recibirá más sangre y tendrá una concentración mayor del agente de contraste. Esta mayor cantidad de agente de contraste acorta el tiempo de relajación T1 lo que se ve como un incremento de la intensidad de señal en T1.

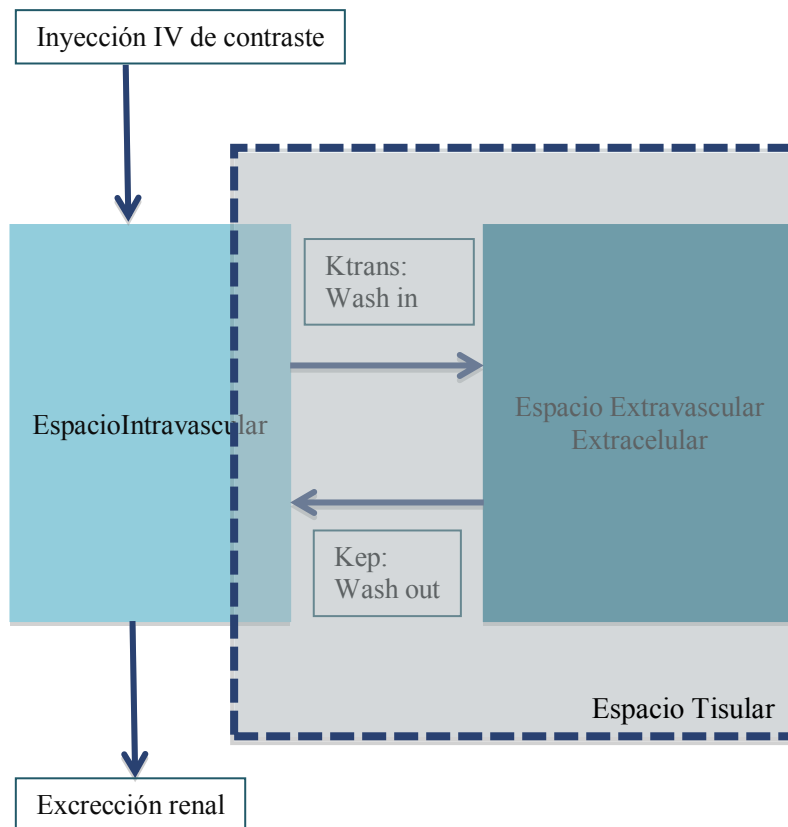
El análisis del bolo de contraste que discurre por los tejidos consigue dos objetivos:

- Generar mapas paramétricos. Se realizan en color o en escala de grises y reflejan diferentes parámetros que describen la curva de intensidad tiempo por pixel. Estos mapas se pueden almacenar como series separadas para su posterior estudio.
- Análisis detallado a partir de las regiones de interés (RDI) de diferentes partes del tumor que se está examinando. Así se extraen valores numéricos que se pueden presentar en gráficos.

Para calcular las características de permeabilidad debemos recordar el modelo de los dos compartimentos (Tofs). Este modelo considera el volumen de plasma (o espacio intravascular) y el espacio extravascular (EES o espacio intersticial) como dos compartimentos. Se usa para describir la distribución de la sangre en una RDI y permite valorar diferentes parámetros:

- **Ktrans (min-1)**: constante de transferencia de volumen desde el plasma al espacio extracelular también llamada permeabilidad vascular- Wash in.
- **Kep (min-1)**: constante de fracción de flujo para el transporte desde el espacio extravascular extracelular al plasma lo que describe el aclaramiento del agente de contraste desde el espacio extracelular al plasma. También llamado porcentaje de salida del trazador- Wash out.
- **Ve**: espacio extravascular extracelular como una fracción del volumen tisular total (también llamado espacio intersticial o espacio de pérdida o fuga- leakage space-). Rango: 0-1. ($Ve = Ktrans / Kep$).
- **Vp**: Volumen de plasma sanguíneo como una fracción del volumen tisular total. Rango: 0-1. Es proporcional a la densidad capilar local.
- **AUC**: área bajo la curva de todas las curvas de tiempo.

Para todos estos parámetros se pueden generar mapas paramétricos en el paquete de permeabilidad. El realce rápido está relacionado con altos valores de Ktrans. A las lesiones con valores Ve altos les lleva más tiempo alcanzar el pico.



RM DE PERFUSIÓN - DCE EN LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

El uso de la RM dinámica con contraste en el área de cabeza y cuello se ha empleado y se emplea en tres circunstancias: diferenciar tumores benignos y malignos, distinguir la enfermedad recurrente de los cambios postratamiento y distinguir las adenopatías inflamatorias de las tumorales.

La primera publicación que emplea secuencias dinámicas en esta región anatómica corresponde a Takashima y cols. en 1993. Previa a la misma ya se había aplicado la técnica a los tumores de hígado, cérvix y riñón. En este primer estudio se planteó la primera utilidad de esta técnica, diferenciar entre procesos tumorales benignos y malignos. Las curvas de intensidad tiempo podían ayudar a delimitar el diagnóstico diferencial de los tumores en glándulas salivales mayores. Definía para ello cinco patrones de curvas en relación fundamental al tiempo que se tardaba en alcanzar la señal máxima. Aquellas lesiones que eran hiperintensas en potenciaciones T2 y que presentaban curvas de captación progresivas (AP), o las que tenían curvas con tiempo al pico de menos de 30 segundos (típica del tumor de Warthin) o las que no asociaban captación (lesión avascular o densamente fibrosada) eran todas benignas. Los tumores malignos tenían curvas

de captación entre 30 y 210 milisegundos o una captación gradual pero éstas no eran específicas y se veían también en el 68% de las lesiones benignas. En el resto de tumores no salivales del área de cabeza y cuello, como sucedía con los salivales, el uso de la imagen dinámica no incrementó la sensibilidad de la imagen no dinámica en predecir malignidad pero limitó el diagnóstico diferencial (224). Otras publicaciones posteriores a este respecto han considerado otros parámetros adicionales que pueden aportar las curvas de captación como es el realce relativo o el lavado. Los tumores benignos de cabeza y cuello parece que tienen de forma significativa un mayor realce relativo máximo (RME), un tiempo al pico más rápido (TTP) y un mayor lavado relativo (RWO) que las lesiones malignas. Además estos parámetros indican hechos histológicos característicos de estos tumores que son la presencia de una circulación microvascular intacta y una permeabilidad limitada (225).

Diferenciar tumores recurrentes de cambios posradioterapia es un dilema en el proceso diagnóstico. La RM dinámica puede ayudar a diferenciarlos. En diferentes publicaciones parece que los cambios posradioterapia tienen mayor TTP y menor RWO que los tumores recurrentes lo que significa debilidad de la microcirculación (225-227).

En el estadiaje de los carcinomas de cabeza y cuello es importante determinar la existencia o no de enfermedad metastásica ganglionar. En 10-25% de los pacientes en los que la clínica o los métodos de imagen convencionales hablarían de un estadio N0 se encuentran metástasis ganglionares durante la cirugía. Estas técnicas también se han empleado para modificar esta situación pues parece que pueden ser útiles en la diferenciación de adenopatías metastásicas y adenopatías inflamatorias (228).

RM DE PERFUSIÓN - DCE EN LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Como se describe en el apartado anterior el primer estudio que habla de la aplicación de esta técnica en los tumores de glándulas salivales lo realiza Takashima y cols. en 1993 (224) y concluye que aunque la RMP contribuye poco a la RM morfológica para predecir malignidad limita el diagnóstico diferencial.

Estudios posteriores se han basado en éste pero con modificaciones. Utilizan el parámetro del TTP en el sistema de curvas de intensidad tiempo, definido como el

tiempo en el que se alcanza la intensidad de señal máxima (IS max) tras el bolo de contraste (24, 25) o como el tiempo en el que se alcanza la primera intensidad de señal medida que cumple $IS > [0.9(IS_{max} - IS_{pre})] + IS_{pre}$ (20), y definen el grado de lavado como ausencia del mismo, lavado menor del 30% o lavado mayor del 30%.

Las conclusiones generales de estos estudios son que los tumores de Warthin tienen un lavado medio del 44% (19, 24), que los AP tienen de forma característica un patrón de captación progresiva con ausencia de lavado (25) y que los tumores malignos tienen una captación precoz y un bajo lavado. Además realizan un estudio de correlación de sus resultados en RMP con los datos histopatológicos. El AP se compone de tejido epitelial y mixoide. El tejido mixoide es hipovascular y puede ser responsable del incremento gradual en la intensidad de señal ya que el gadolinio se distribuye lentamente y se acumula en la abundante matriz extracelular. Los tumores de Warthin tienen muchos microvasos y un estroma hiper celular lo que hace que tengan un porcentaje de lavado alto (>30%). Los tumores malignos tienen muchos microvasos y un estroma hipocelular y con tejido conectivo y por eso tienen un lavado bajo (<30%) (19, 20). Sin embargo hay mucha heterogeneidad histológica y existen tumores malignos que presentan curvas de captación progresiva debido a la presencia de áreas de fibrosis y necrosis (Ca. ductales y CAD) o de componentes mixoides (CAD y los tumores neurogénicos) (21).

Por esta razón se han intentado utilizar otros métodos que permitan la evaluación del tumor por áreas y no de forma global. En los tumores malignos, las áreas con curvas de captación plana o con un incremento de la señal de solo el 20% (tipo 1) no exceden el 30% mientras que en los benignos estas áreas ocupan más del 30%. Estas áreas no realzadas corresponden histológicamente a sangre, líquido proteináceo, tejido necrótico y tejido fibromixoide (69). Los tumores en los que las áreas tipo 1 ocupan <30% y la curva predominante tiene una morfología de captación precoz con escaso lavado (tipo meseta) son todos malignos (82).

3.8.3 IMAGEN DE DIFUSIÓN

La difusión molecular o movimiento browniano se describió por Einstein en 1905. Es un tipo de movimiento aleatorio realizado por cualquier molécula en un fluido cuando se agita por energía térmica. En el cuerpo humano existe ese movimiento como resultado de la temperatura corporal. La medida del desplazamiento neto debida a ese movimiento se llama coeficiente de difusión aparente (CDA) mientras que la utilización de la RM para representar dicho desplazamiento se denomina imagen potenciada en difusión. Este tipo de adquisición de imagen demuestra las diferencias de movilidad de los protones.

Para obtener esta imagen se utiliza generalmente una secuencia SE (aunque también se puede hacer sobre secuencias GE) potenciada en T2 a la que se aplica un gradiente de desfase y otro de refase (gradiente bipolar) siguiendo la técnica descrita por Stejskal y Tanner. Al aplicar el pulso de 90° de la secuencia SE, todas las moléculas de un vóxel se situarán en la misma fase. Entonces se aplica el primer gradiente de desfase que conseguirá un desfase rápido de las moléculas del agua libre. El segundo gradiente de refase se aplica después del pulso de 180°. Este gradiente refasará a los protones que tengan la misma posición que la que presentaban antes de la aplicación del primer gradiente de desfase, es decir aquellos que estén ligados o no se muevan. Esto supondrá que no perderán señal. Sin embargo los protones no ligados, como los del agua libre, se desplazan de forma considerable y la aplicación del gradiente de refase no conseguirá refasarlos y por tanto perderán señal.

Los gradientes aplicados tienen diferente valor b siendo éste un parámetro que viene determinado por la duración, la fuerza y el intervalo de aplicación entre los diferentes pulsos. Gradientes fuertes, largos y con un intervalo largo de aplicación entre ellos determinan una secuencia potenciada en difusión con altos valores b. Los pulsos largos y con largo intervalo de aplicación prolongan el TE de la secuencia y por tanto la potenciación T2 (es lo que se denomina efecto residual T2 o “T2 shine through”). Si el valor b es pequeño la sensibilidad a los movimientos de difusión es mínima y el efecto T2 es dominante. Para evitar la contaminación T2 se deben aplicar diferentes valores b.

El contraste en la imagen potenciada en difusión está determinado por el valor b , la secuencia de pulso, el tiempo de relajación spin-spin y el CDA.

$$S = S^{\circ} e^{-b(\text{CDA})}$$

Donde S° es la intensidad de señal para un valor b de 0.

Aplicando la secuencia con dos valores b se puede obtener el valor del CDA de un vóxel. Asignando una escala de grises a los rangos del CDA se constituye el mapa de CDA.

$$\ln(S/S^{\circ}) = -b(\text{CDA})$$

El mapa proporciona un contraste que se basa únicamente en las diferencias en la difusión del agua de los tejidos sin contaminación por la relación T2.

La difusión en los tejidos biológicos está condicionada por la existencia de organelas y macromoléculas intracelulares, de membranas celulares, de diferentes componentes estromales extracelulares y de un componente de micromovimiento que es la perfusión. En las glándulas salivales existe además otro elemento que contribuye a modificar los valores del CDA que es el flujo salival (el CDA disminuye en las glándulas salivales que tienen la función dañada y la estimulación de las glándulas salivales incrementa los valores del CDA).

Por tanto la composición celular, tisular y el estado funcional determinan los valores de difusión tanto en las glándulas sanas como en las patológicas. Los tumores salivales están compuestos por distintos tejidos que incluyen células tumorales proliferantes, tejido mixomatoso, tejido linfoide, necrosis y quistes. El contraste del tumor en la imagen potenciada en difusión dependerá de las variaciones en las proporciones de estos. En las lesiones quísticas benignas el valor medio del CDA es marcadamente más alto que en otras lesiones (tumores sólidos benignos y malignos y linfomas) debido a que la movilidad del agua es mayor. Pero en aquellas lesiones quísticas con alto contenido proteico los valores disminuirán (un mayor componente proteico incrementará la viscosidad y disminuirá la movilidad de los protones del agua). Los tumores malignos generalmente son hiper celulares y tienen núcleos grandes, hipercromatismo y angulación del contorno nuclear. Estas características histopatológicas reducen la matriz extracelular y el espacio de difusión de los protones del agua en el componente intracelular por lo que la resultante es una reducción de los valores de CDA. Dentro de los tumores malignos los carcinomas indiferenciados y los linfomas (que desde el punto de vista citológico e histológico son parecidos y

necesitan teñidos especiales e inmunohistoquímica para diferenciarlos) tienen aún más celularidad con núcleos todavía más grandes, abundantes proteínas macromoleculares y menos espacio extracelular que los carcinomas bien o moderadamente diferenciados lo que explica que los valores entre ellos sean parecidos y menores, de forma global, que los del resto de carcinomas. Por todo lo expuesto se podría concluir de manera global que las lesiones cuanto más malignas menores valores de CDA tienen.

La presencia de necrosis es un criterio de malignidad histológica. Se observa en las lesiones carcinomatosas agresivas y en las metástasis. Está asociada a un mayor contenido de agua y por tanto a una mejora en el valor del CDA. A veces su presencia se puede advertir en la imagen morfológica pero en otras ocasiones solo ocurre a nivel microscópico y no se puede visualizar en la imagen. Este motivo puede hacer que algunas lesiones malignas tengan valores elevados de CDA a pesar de su alto grado de agresividad (229).

La existencia de hipervascularización es otro dato que está asociado a alta agresividad histológica. Como ya se ha comentado el valor del CDA aumenta con el micromovimiento de la perfusión por tanto las lesiones hipervasculares tienden a elevar su valor de CDA. Técnicamente se puede evitar la sumación de la perfusión al valor del CDA de dos formas: modificando los valores b en la adquisición de la secuencia de difusión o usando técnicas que discriminen la difusión molecular y la microcirculación de sangre en el lecho capilar. Cuando se utilizan valores b mayores de 300 el movimiento de perfusión no se cuantifica. Las imágenes obtenidas con técnicas IVIM (intravoxel incoherent motion) permiten diferenciar la difusión de la perfusión pero por el momento, no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica rutinaria (230).

DIFUSIÓN EN LOS TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

La técnica de imagen potenciada en difusión se describió por primera vez por Le Bihan en 1986. Al principio se aplicó al cerebro suponiendo un éxito para el estudio del ictus, abscesos y tumores cerebrales. Luego se fue extendiendo a diferentes regiones fuera del sistema nervioso central. En las lesiones de cabeza y cuello su aplicación fue más tardía probablemente porque se realizaba con secuencias eco planar que eran muy sensibles a las heterogeneidades del campo magnético (que son habituales en esta región anatómica debido a la interfase aire-

hueso- partes blandas) y daban lugar a numerosos artefactos.

El primer estudio que comprendió tumores del área de cabeza y cuello se publicó en el 2001. Se estudiaron 97 lesiones de las cuales 32 tuvieron una localización en glándulas salivales. En ese artículo se concluyó que las medidas del CDA se podían usar para caracterizar las lesiones de cabeza y cuello y que un CDA menor que 1,22 era un criterio para predecir malignidad en un tumor con una exactitud del 86%, una sensibilidad del 84% y una especificidad del 91% (231).

El primer estudio en el que se habla de forma específica solo de tumores salivales ocurre en el año 2004. En él se consideraron los valores máximos y mínimos del CDA en los AP y se concluyó que todos los valores máximos y la mayoría de los valores mínimos en los AP eran más altos que 1,22 y que la media de los valores de CDA máximo ($=2,0$) de los AP, era significativamente más alta que la de los tumores malignos, y la media de los valores de CDA mínimos ($=1,52$), era también más alta que la de los tumores malignos ($=1,01$) (25).

Posteriormente los resultados de este primer estudio del 2004 se han reafirmado en numerosos artículos con diferentes consideraciones que se deben tener en cuenta y que de forma resumida se pueden concluir como:

- Las medidas de los valores del CDA que permiten diferenciar los distintos tipos tumorales pueden ser relativas, establecidas de forma comparativa con otras estructuras anatómicas como el tronco del encéfalo (24, 25) o pueden ser valores absolutos (22, 232).
- La reproducibilidad de los valores del CDA entre las diferentes secuencias de pulso aplicadas es controvertida por lo que los valores de corte del CDA deben ser establecidos en cada institución (233).
- Los valores del CDA calculados desde las secuencias que utilizan bajos valores b son significativamente más altos que aquellos calculados desde altos valores b.
- Recordando la heterogeneidad histológica de los tumores salivales analizar una gran región de interés puede dar lugar a resultados falsos y que se debe realizar de forma conjunta con la imagen morfológica (evitando las regiones vasculares, hemáticas, quísticas y necróticas).
- Los valores del CDA varían como ya se ha mencionado dependiendo de la estimulación salival y por tanto también de la glándula salival concreta y de los diferentes individuos. En un estudio realizado con estimulación con ácido ascórbico se observó una disminución significativa durante los 5 primeros

minutos de estimulación, probablemente debido al vaciamiento de la saliva y posteriormente un incremento, probablemente por la producción activa de saliva. Además el CDA es significativamente más bajo en las glándulas parótidas que en las submandibulares (81, 232, 234, 235). En el estado de no estimulación dos tercios de la saliva se produce por la glándula submandibular lo que puede explicar sus valores de CDA mayores que el resto. Además la composición diferente de las glándulas a nivel histológico (la parótida es puramente serosa mientras que la submandibular es mixta, serosa y mucinosa) y la mayor cantidad de tejido adiposo de la glándula parótida son otros posibles factores que contribuyen al menor valor de su CDA (81). Las diferencias interindividuos bajo condiciones idénticas se pueden explicar por una considerable variabilidad intersujetos e intrasujetos en los rangos de flujo salival y correspondiente función salival. Se han descrito variaciones en el flujo salival en el rango del 40-45% en las glándulas parótidas (236).

- Los AP contienen grandes áreas con altos valores de CDA ($>1,8$). Estas corresponden a sus componentes quísticos y mixomatosos. Motoori y cols. (83) propusieron la detección de tejido mixomatoso en RM para diferenciar entre adenoma pleomorfo y tumores malignos. En los tumores malignos estas áreas son raras o muy limitadas (232).
- En la mayoría de los tumores malignos las áreas con CDA bajos ($<1,2$) ocupan el 60% o más del conjunto tumoral pero este dato también sucede en los tumores de Warthin (232).
- Los tumores de Warthin están compuestos de tejido linfoide y estroma epitelial con quistes microscópicos en forma de ranura rellenos con líquido proteináceo. Estos datos hacen que presenten valores bajos del CDA que varían desde 0,72 a 0,96 (22, 24, 234, 237) mostrando solapamiento con las lesiones malignas con valores que van de 0,79 a 1,65 (24).
- Los linfomas son tumores hipercelulares, con alta relación núcleo citoplasma por lo que son las lesiones que tienen el valor medio del CDA significativamente más pequeño (231).

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1 PACIENTES Y MATERIALES DE ESTUDIO

El trabajo es un estudio prospectivo longitudinal descriptivo y analítico.

Se estableció un protocolo de estudio, una hoja de recogida de datos [(creada y diseñada para el proyecto, disponible on-line- ver Registro de Pacientes (Anexo 1)] así como un sistema de lectura sistemática para el diagnóstico prequirúrgico de las lesiones realizado por la doctoranda, neurroradióloga con 11 años de experiencia en el área de cabeza y cuello que informó desde el primer momento los estudios de estos pacientes.

Se ha elaborado de forma íntegra en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. La adquisición de las imágenes se ha realizado en el Servicio de Radiodiagnóstico. La extirpación quirúrgica y la valoración histopatológica las efectuaron los servicios de Otorrinolaringología y Cirugía Plástica, y el servicio de Anatomía Patológica respectivamente.

El estudio se extiende desde Junio de 2008 hasta Diciembre del 2014. En él se recogieron un total de 195 pacientes que por una parte acudieron a las consultas clínicas del hospital, o habían sido remitidos a las mismas desde atención primaria, por sospecha de lesión salival palpable en la exploración clínica, y por otra aquellos con tumores salivales visualizados de forma incidental en pruebas de imagen diferentes a la del estudio. De estos se realiza a todos estudio morfológico pero 21 no prosiguen ni se incluyen en el estudio de esta tesis dado que los hallazgos observados en la RM Morfológica permiten su diagnóstico (ver Resultados).

A todos se les realizó RM tras obtener su autorización mediante la firma de consentimiento informado. En 161 pacientes los estudios se realizaron en equipo de 3T y en 34 en equipo de 1,5T (Philips Achieva).

De los 174, a 159 se les sometió a cirugía con metodología variable según la sospecha lesional. De todos ellos disponemos del informe histopatológico obtenido tras el análisis de la pieza quirúrgica. En otros 7 casos el diagnóstico se estableció con la PAAF y una RM compatible y en 8 pacientes las lesiones desaparecieron en el seguimiento (ver Estudio Histológico en el apartado de Metodología).

El análisis estadístico se realizó por la Sección de Estadística del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos de los participantes en las condiciones que se recogen en la LOPD.

2 METODOLOGÍA

2.1 MÉTODO MORFOLÓGICO

2.1.1 PROTOCOLO DE RM (Tabla 1)

RM MORFOLÓGICA

El estudio de RM morfológica incluía:

- Cortes axiales TSE potenciados en T1.
- Cortes axiales TSE potenciados en T2 sin y con saturación grasa.
- Cortes coronales potenciados en T2.
- Cortes axiales TSE potenciados en T1 tras administrar gadolinio sin y con saturación grasa y estudio 3DT1.

RM DE DIFUSIÓN

El estudio de RM de difusión se realizó con secuencias SE EPI DWI (TR 6000-8000ms; TE 65-85ms; Matriz 128X80; Grosor 5mm; Gap 1mm; valores b de 0 y 1000s/mm). Posteriormente se obtuvo el mapa del coeficiente de difusión aparente (CDA) para el cálculo numérico del CDA lesional. El valor para cada lesión se obtuvo dibujando un ROI a mano alzada evitando las áreas necróticas, quísticas y hemorrágicas (en las lesiones heterogéneas se eligió como valor numérico final el más bajo).

RM DE PERFUSIÓN

El estudio de RM de perfusión se realizó con secuencias dinámicas potenciadas en T1. Se administró gadolinio 0,1mmol/kg de peso y 20ml de suero salino a un caudal de 2ml/sg. Se adquirieron un total de 60 dinámicos cada 4 segundos.

Posteriormente se obtuvieron los mapas paramétricos de TTP, Wash-in y Wash-out. Las curvas de intensidad tiempo se consiguieron dibujando a mano alzada la región o regiones de interés (según la lesión fuera homogénea o heterogénea), evitando las áreas necróticas, quísticas y hemorrágicas.

Tabla 1. PROTOCOLO DE RM

SECUENCIAS	TR (ms)	TE (ms)	Matriz	FOV (AP/PC/DI)	Grosor (mm)	Gap	Nº Cortes	Tiempo (min)	Otros
TSE T2 Coronal	3125	80	360X225	86/245/195	3	1.2	24	2.10	N:2
TSE T2 Axial	4355	100	404X202	250/125/170	3	1.2	28	2.50	N:2
SE T1 Axial	600	10	215X135	190/115/145	3	1	28	5.20	N:1
SPIR T2 axial	4575	100	404X202	250/125/170	3	1.2	28	2.50	N:2
Difusión Axial	5321/260	85	116X110	230/1057230	4	1	24	2.50	N:3 b:1000
Perfusión	2.3/1.04	10	124X125	250/120/250	60 Din/4sg			4.29	
TSE T1 Axial	610	22	404X202	250/125/170	3	1.2	28	3.50	N:2
SPIR T1 Axial	679	22	404X202	250/125/170	3	1.2	28	4	N:2

2.1.2 REGISTRO DE PACIENTES

En cada paciente se rellenaba el formulario on-line. En él se incluían datos demográficos y clínicos (número de identificación según historia clínica, la edad, el sexo, el motivo de consulta y los antecedentes clínicos), los hallazgos del estudio de RM, si se había realizado o no ecografía o TC, si se había realizado o no PAAF y el resultado de la misma y por último el diagnóstico final determinado tras la resección quirúrgica y el análisis histopatológico de la pieza en la mayoría de los casos.

2.2 MÉTODO ANALÍTICO

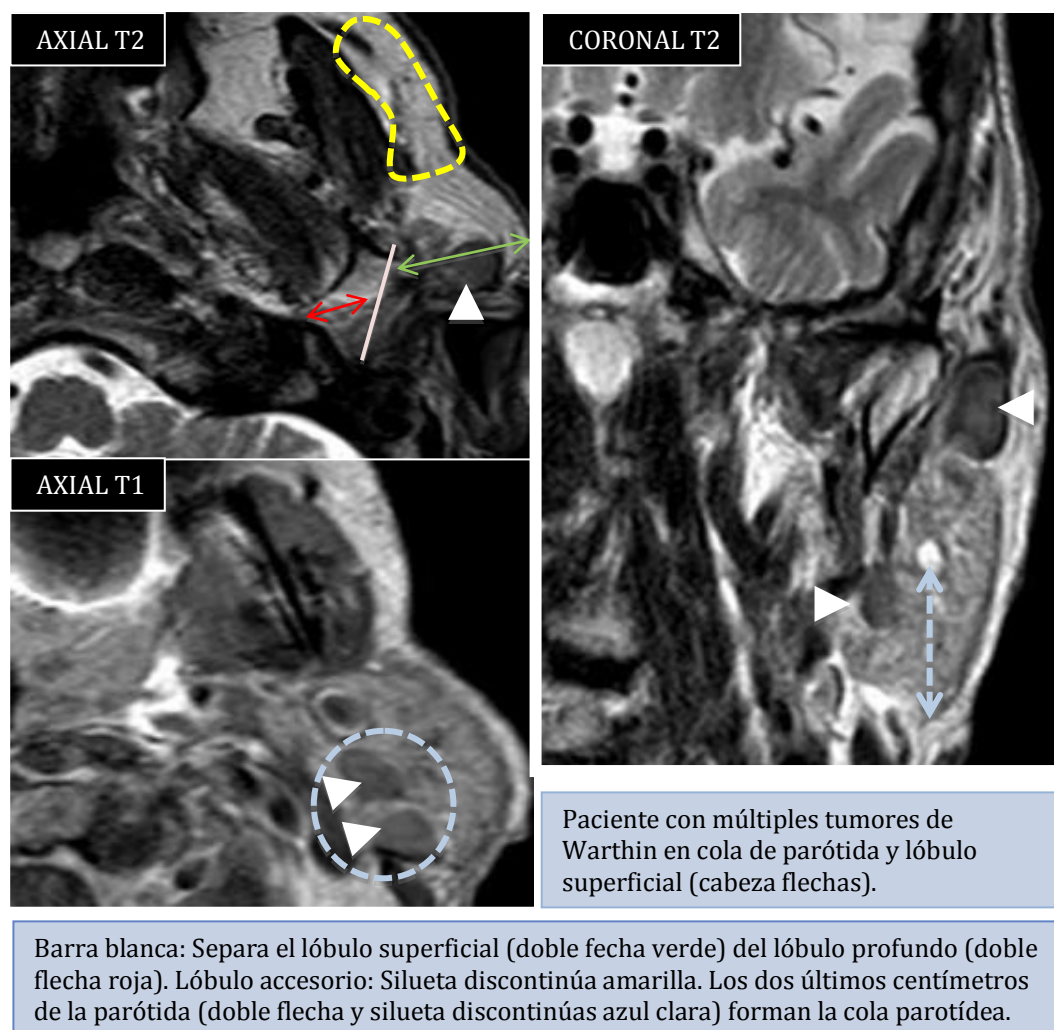
El estudio analítico se dividió en la valoración de la imagen desde el punto de vista morfológico y la definición de los hallazgos en la RM Avanzada.

2.2.1 ANÁLISIS MORFOLÓGICO

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

El análisis morfológico comenzaba con definir la localización de la lesión (Imagen 4). Determinar la glándula afectada, parótida, submandibular o espacio parafaríngeo y el lado, derecho o izquierdo. Cuando la localización era la glándula parótida se definieron cinco localizaciones posibles: lóbulo superficial, lóbulo profundo, o ambos lóbulos, cola de la parótida y lóbulo accesorio (Imagen 2). Para la definición de los lóbulos se utilizaron las referencias comentadas en el capítulo de anatomía (33, 238).

Imagen 4. Localización de la lesión en la glándula parótida.



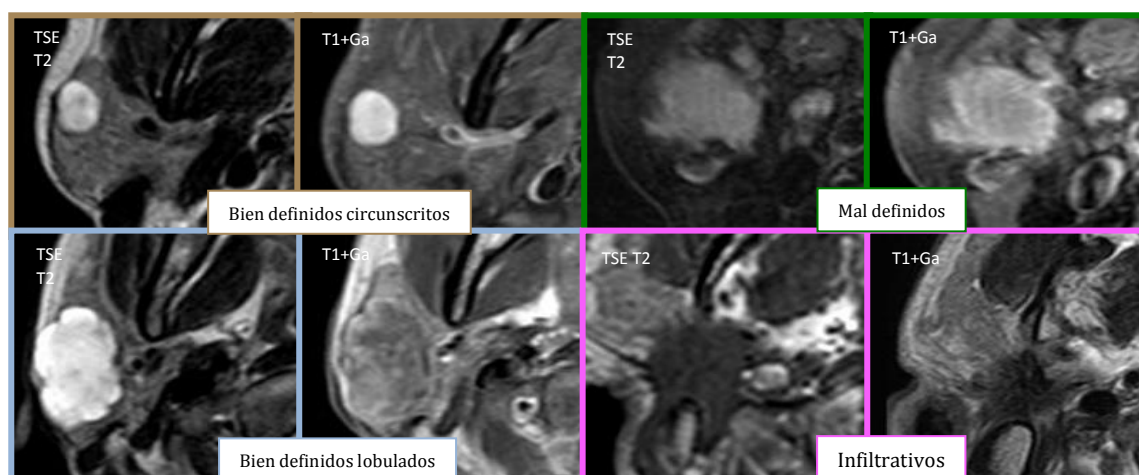
DEFINICIÓN DE LOS BORDES

Los bordes de la lesión se estudiaron en las secuencias pre y poscontraste y fueron clasificados como bien definidos o mal definidos (Imagen 5).

Cuando los bordes estaban borrados o mal definidos en solo un punto el borde entero se consideró mal definido. Además si el tumor presentaba espículas con extensión al tejido celular subcutáneo o a la piel, a los espacios masticador o parafaríngeo, el borde se consideró infiltrativo.

Cuando los bordes estaban bien definidos estos podían ser circunscritos, cuando la lesión quedaba definida como una elipse o esfera, o polilobulados cuando presentaba salientes redondeados.

Imagen 5. Definición de los bordes



CARACTERÍSTICAS DE SEÑAL

La señal se determinó en las imágenes basales potenciadas en T1 y T2 y en las obtenidas tras administrar gadolinio (Imagen 6).

Lo primero fue definir si el tumor tenía una señal homogénea o heterogénea. Cuando más del 10% del tumor tenía una IS diferente en T1, T2 o T1 después de la administración de contraste era considerado heterogéneo. Cuando todo el tumor tenía la misma señal se consideraba homogéneo. En los tumores heterogéneos la porción que representaba más del 50% del tumor se usó para clasificar la IS en T1 y T2, anotando solo su heterogeneidad en las secuencias potenciadas en T1 con gadolinio.

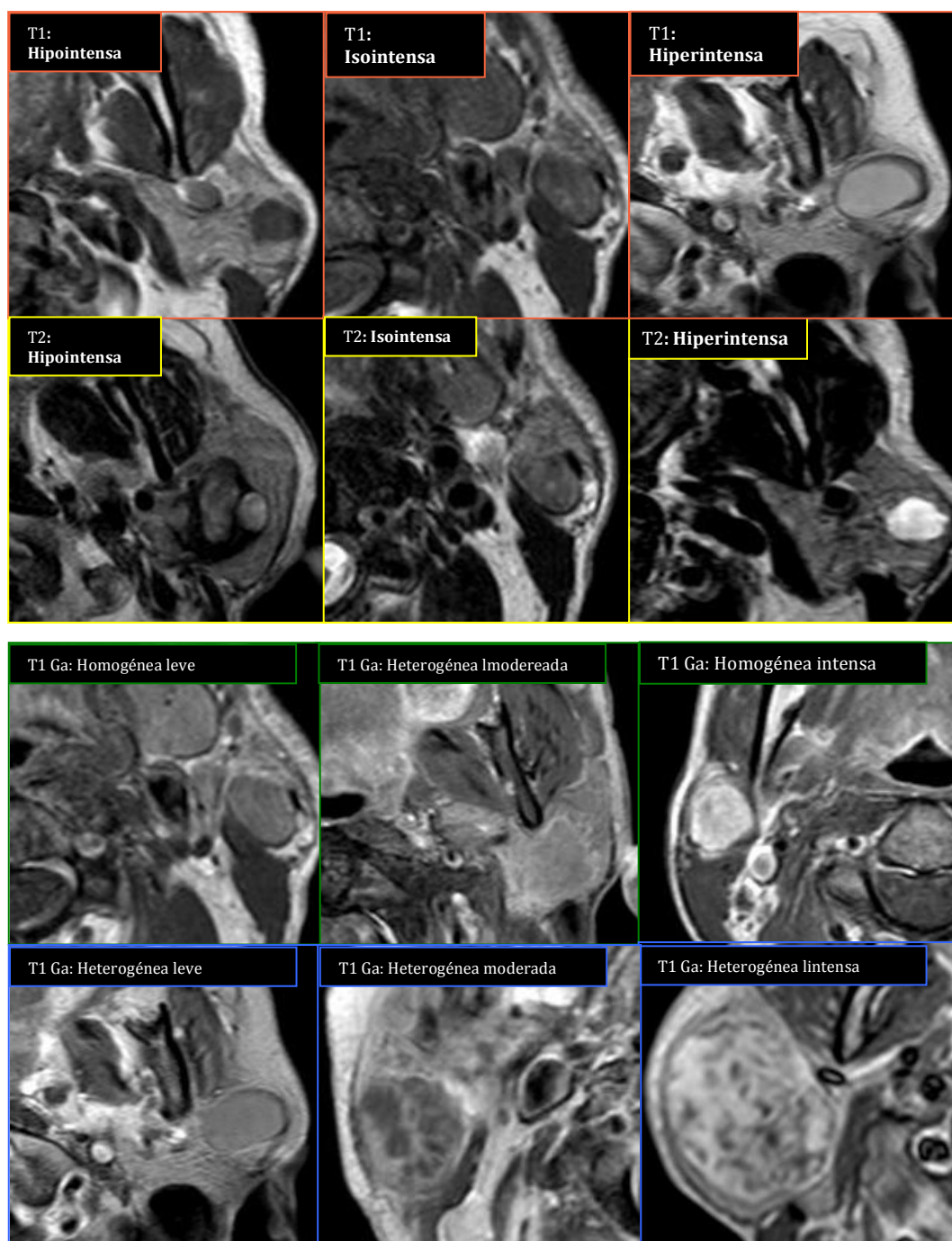
La intensidad de señal en las imágenes T1 se valoró como **hipointensa** cuando la señal del tumor era igual o menor que la intensidad de señal de los músculos, **isointensa** cuando la señal era más brillante que la del músculo e **hiperintensa** cuando la IS estaba más cercana al tejido graso que a la del músculo.

La señal en T2 fue informada como **hipointensa** cuando la IS era menor que la del tejido salival adyacente, **isointensa** cuando la IS era igual o más brillante que la del tejido salival e **hiperintensa** cuando su señal estaba más cerca a la del agua (LCR) que a la del tejido parotídeo.

En las secuencias potenciadas en T1 con gadolinio el realce del tumor se dividía en **leve** cuando era igual o menor que el realce del músculo, **moderado** cuando realzaba más que el músculo o similar al tejido salival normal e **intenso** cuando el realce era mayor que el tejido salival, como el de los vasos sanguíneos o la mucosa nasal. Además en cada uno de estos patrones se añadía si la lesión era

homogénea o heterogénea .

Imagen 6. Definición características de señal

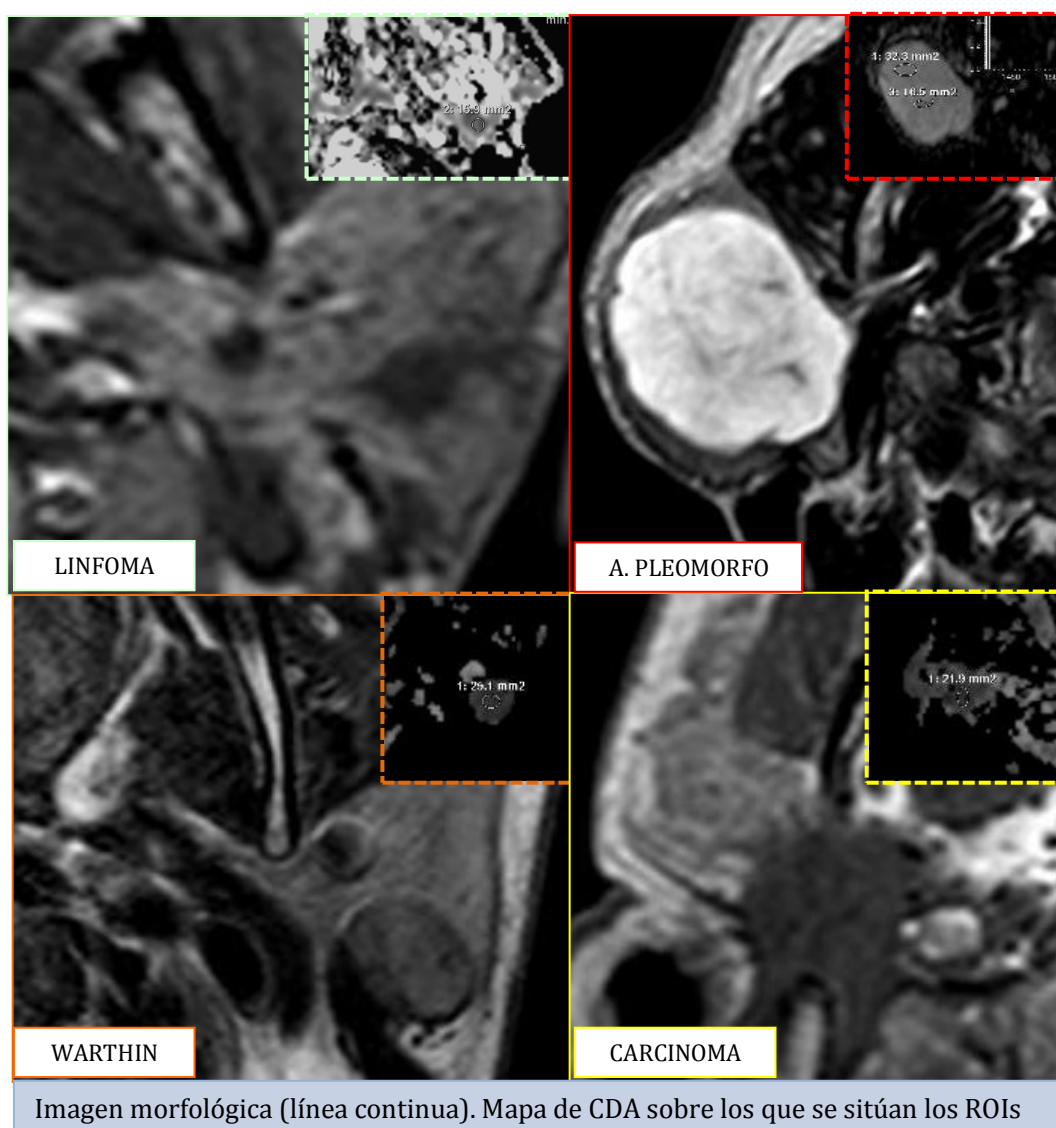


2.2.2 ANÁLISIS DE DIFUSIÓN

El análisis de los valores de difusión se obtuvo sobre la serie del mapa CDA.

Se sincronizaba el mapa de CDA con las secuencias morfológicas. Así, tras definir la lesión en las secuencias morfológicas se escogía un segmento homogéneo evitando las áreas de hemorragia, necrosis y las estructuras vasculares. Una vez seleccionado se dibujaba una región de interés (ROI) a mano alzada y se obtenía el valor numérico del coeficiente de difusión aparente (CDA) (Imagen 7).

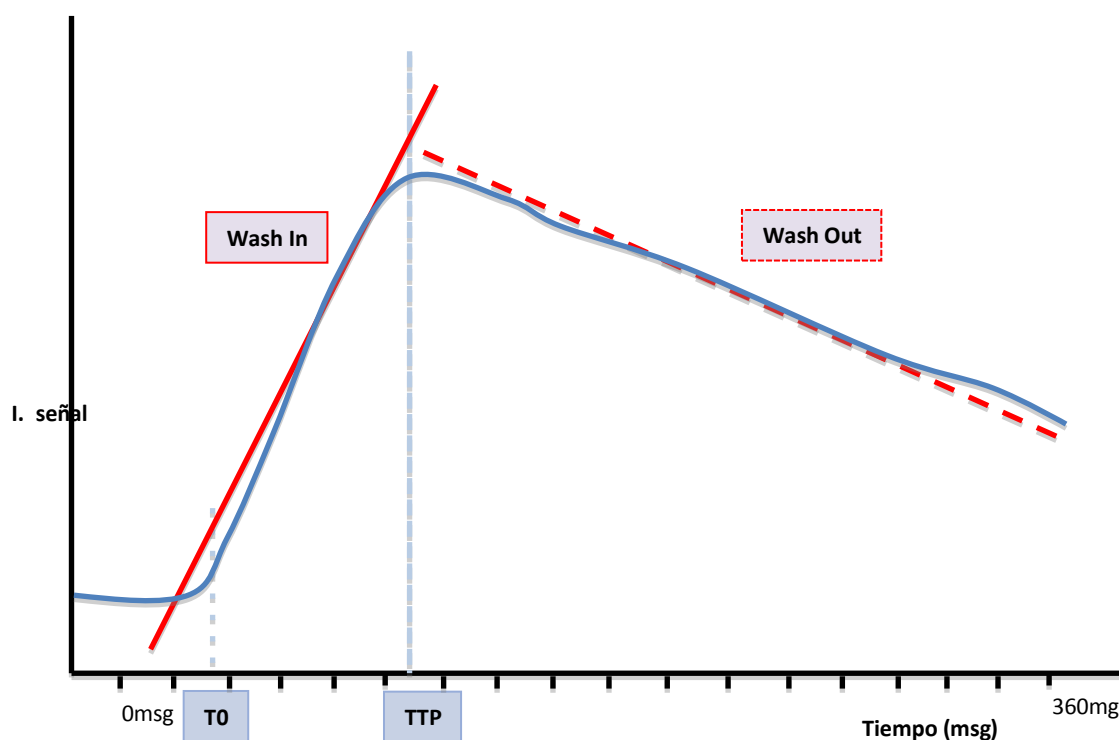
Imagen 7. Valoración del CDA



2.2.3 ANÁLISIS DE PERFUSIÓN

La imagen dinámica se estudió mediante el análisis de los parámetros de tiempo al pico (TTP), pendiente inicial (Wash-in) y el porcentaje de lavado (Wash-out). Con estos parámetros se definen unas curvas de intensidad-tiempo sobre un eje de coordenadas. En el eje de abscisas se representa el tiempo y en el eje de ordenadas el valor de intensidad de señal (Imagen 8).

Imagen 8. Definición Parámetros Curva

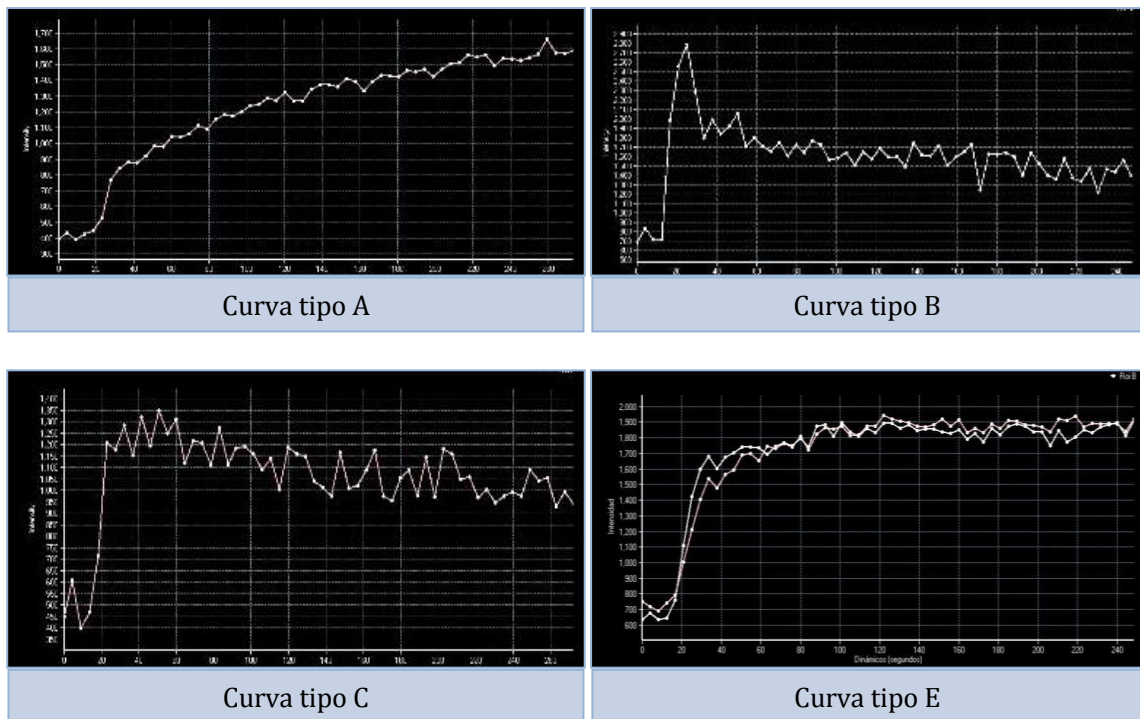


La medida se hacía escogiendo en la lesión la misma ROI que se había seleccionado en el mapa de CDA. Al dibujar la ROI se obtenían los parámetros y las curvas.

Se consideraron, siguiendo el mismo modelo que Yabuuchi y cols. (20), cuatro tipo de curvas y se añadió otro nuevo patrón de acuerdo a los valores de TTP y Wash-out (Imagen 8). El valor del TTP correspondía al tiempo en el que la lesión alcanzaba su máximo realce. El porcentaje de lavado se obtenía determinando la cantidad de pérdida de señal, tras la captación máxima, al final del estudio dinámico. Existían tres situaciones posibles, ausencia de lavado, lavado mayor del 35% o un lavado inferior al 35%. Así las cinco curvas definidas fueron:

- **La curva tipo A o curva de captación progresiva.** Aquella en la que no se definía un TTP porque este no llegaba a determinarse al final de la secuencia dinámica.
- **La curva tipo B o de lavado.** Estaba definida por aquella en el que el TTP se alcanzaba antes de 120 segundos y tenía Wash-out superior al 35%.
- **La curva tipo C o de meseta descendida.** En este tipo el TTP se situaba antes de los 120 segundos y presentaba un Wash-out inferior al 35%.
- **La curva tipo D o plana.** Correspondía a aquellas lesiones en las que había ausencia de captación y por tanto, no existía ni TTP ni Wash-out. No encontramos ninguna lesión con este tipo de curva.
- **La curva tipo E o de meseta plana.** Fue un tipo que observamos de forma repetida. Era la dibujada cuando se obtenía un TTP antes de 120 segundos pero no existía lavado.

Imagen 9. Tipos de curvas



2.2.4 ESTUDIO HISTOLÓGICO

El diagnóstico final de las lesiones se obtuvo mediante el análisis de la pieza tras la cirugía (en siete casos el diagnóstico se estableció por la PAAF y hallazgos de RM compatibles, dado que se trataba de pacientes mayores, y en ocho pacientes las lesiones desaparecieron en el seguimiento y se interpretaron como focos de parotiditis focal). Se correlacionaron los informes reportados por el Servicio de Anatomía patológica con los hallazgos observados en la imagen RM. En todos los casos existió una concordancia en localización, extensión y definición de bordes con los datos reportados en la RM.

2.3 MÉTODO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables iniciales para conocer las características generales de la población de estudio. Los datos se presentaron utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión. Los resultados de las variables cualitativas se expresaron en valor absoluto y porcentaje.

Se tomaron los resultados de la anatomía patológica como “gold-standard” para el diagnóstico de adenomas pleomorfos y tumores de Warthin. Comparando los hallazgos de la RM morfológica (bordes y señal en secuencias basales y tras administrar contraste), los valores del CDA y los diferentes tipos de curvas obtenidos de las secuencias dinámicas de forma independiente y asociados, se estableció la sensibilidad (Sb), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la RM en el diagnóstico de los dos tipos de tumores.

El punto de corte de la variable CDA para el diagnóstico del adenoma pleomorfo, se calculó mediante la curva ROC y el índice de Youden. Su representación gráfica se realizó mediante diagramas de cajas (box-plot). La caja muestra el percentil 25, la mediana o percentil 50 y el percentil 75. Cada patilla abarca los valores incluidos en 1,5 veces la diferencia intercuartil ($P75 - P25$), y los círculos son los valores extremos (outliers).

La prueba χ^2 es un test estadístico de bondad de ajuste que se utilizó para estudiar si dos variables cualitativas estaban o no asociadas.

El análisis de varianza (ANOVA) y el test de comparaciones múltiples se utilizaron para comparar medias entre varios grupos.

Los resultados tanto de las pruebas diagnósticas como el área de la curva ROC se presentan con el intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Para todas las pruebas se aceptó un nivel de significación inferior al 5% en contraste bilateral.

Los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v.14.0 (SPSS Inc. Chicago IL, USA).

VI. RESULTADOS

1 RESULTADOS DESCRIPTIVOS

1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Se estudiaron 195 pacientes con lesiones palpables u ocupantes de espacio en glándulas salivales (Tabla 2). De las 195 lesiones se incluyeron finalmente 174. Las otras 21 lesiones restantes correspondieron a Dilatación ductal-Sialoceles (2), lipomas (4), angiomas (2), adenomegalias intraparotídeas (2), sarcoidosis (1), enfermedad de Sjögren (3), variante (agenesia glandular, herniación sublingual) 3 y en dos pacientes no se obtuvo resultado. Sus datos en el estudio morfológico así como la valoración de forma conjunta con la historia clínica resultaron diagnósticos. Además no se incluyeron dos tumores de Warthin porque el estudio se hizo tras la PAAF y las lesiones presentaron alteraciones de señal (sangrado) y no se definieron bien sus componentes sólidos.

La distribución por sexos fue de 103 hombres y 71 mujeres (Tabla 4). La edad media del grupo fue de 57 años con una edad mínima de 13 años y una máxima de 95 años. Existían de forma clara diferencias en cuanto a las estirpes tumorales de tal manera que la media de edad en los tumores de Warthin fue de 64 años (34 años-86 años) y en los adenomas pleomorfos de 50 años (13 años-82 años).

El tamaño fue muy variable y oscilaba entre 6mm en las lesiones menores hasta 67mm con una media de 16mm. La variabilidad del mismo no guardaba asociación significativa con ninguna estirpe.

La mayoría de los tumores se localizaron en la glándula parótida (158) seguidos por la glándula submandibular (12). En el espacio parafaríngeo encontramos 4 tumores. En la glándula parótida la región de mayor afectación se localizó en el lóbulo superficial (91) seguida de la cola parotídea (55). Las lesiones en el lóbulo profundo fueron menos frecuentes (9) y hubo lesiones que implicaron al lóbulo superficial y al profundo (15).

En cuanto a la lateralidad, 107 se localizaron en el lado derecho y 67 en el lado izquierdo.

La mayoría de los pacientes, 160, tuvieron solo una lesión, observándose multiplicidad en 14 casos y siendo ésta más frecuente unilateral que bilateral y solo en relación con las estirpes tumores de tumor de Warthin y linfoma.

El resultado diagnóstico final se agrupó en cinco categorías (Tabla 3): Adenoma

Pleomorfo (62), Tumor de Warthin (55), Linfomas (7), Tumores malignos no linfomas (29) y Parotiditis focal-Pseudotumor inflamatorio (21). En la categoría de Adenomas Pleomorfos incluimos también un Adenoma Monomorfo y 1 Mioepitelioma. El oncocitoma lo sumamos al conjunto de los tumores de Warthin. En el grupo de tumores malignos no linfomas se incluyeron tumores malignos epiteliales (carcinomas) y metástasis (3: 2 casos de melanoma y 1 caso de metástasis de carcinoma esofágico). En el grupo de lesiones inflamatorias incluimos las parotiditis focales y los pseudotumores inflamatorios.

De esta serie a estudio, con 174 lesiones, se contó de forma completa con el estudio (RM Multiparamétrica) en 128 casos, con el estudio de RM Morfológica y Difusión en 148 y con la RM Morfológica y de Perfusión en 136 (Tabla 5). Los motivos de las pérdidas de datos se debieron a movimientos del paciente (que alteraron sobre todo la imagen potenciada en perfusión), artefactos secundarios a la técnica (fundamentalmente en la imagen potenciada en difusión), estudios realizados tras la PAAF (artefactos secundarios a inflamación) y problemas en la gestión de pacientes (errores en el protocolo de estudio).

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LESIONES

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenoma Monomorfo	1	0,5
Adenoma Pleomorfo	60	30,8
Adenopatía	2	1,0
Angioma	2	1,0
Carcinoma	26	13,3
Dilatación Ductal	1	0,5
Linfoma	7	3,6
Lipoma	4	2,1
Metastasis Melanoma	2	1,0
Metástasis Carcinoma	1	0,5
Mioepitelioma	1	0,5
Sialocele	1	0,5
No hay resultados	2	1,0
Oncocitoma	1	0,5
Parotiditis Focal	15	7,7
Pseudotumor Inflamatorio	6	3,1
Sarcoidosis	1	0,5
Sjögren	3	1,5
Tumor de Warthin	56	28,7
Variante	3	1,5
TOTAL	195	100,00

Tabla 3. LESIONES A ESTUDIO

DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Adenoma Pleomorfo	62	35,6
Tumores Malignos no linfomas	29	16,7
Linfoma	7	4,1
Pseudotumor Inflamatorio/ Parotiditis focal	21	12,0
Tumor de Warthin	55	31,6
TOTAL	174	100,00

Tabla 4. ANÁLISIS DEMOGRÁFICO

Sexo	Edad (Años: A)	Lateralidad	Localización Glandular	Localización Parotídea	Número	Tamaño
H:103 M: 71	Media: 57A 13-95A AP: 50A TW: 64A.	D: 107 I:67	Parótida: 158 Submandibular: 12 Parafaríngeo: 4	L.Superficial:91 L. Profundo: 9 L. Accesorio: 4 Cola Parotídea:55	Única: 160 Múltiple: 14	Media: 16,3mm Mediana: 15mm 6mm-67mm

Tabla 5. PRUEBAS REALIZADAS

Estudios	Pacientes
RM Morfológica	174
RM Morfológica+RM Difusión	148
RM Morfológica+ Perfusión	136
RM MULTIPARAMÉTRICA	128

1.2 CARACTERÍSTICAS DE IMAGEN MORFOLÓGICAS

1.2.1 DEFINICIÓN DE LOS BORDES

Como se describió previamente se consideraron cuatro tipos de bordes.

La mayoría de los tumores presentaron bordes bien definidos ya sea circunscritos o lobulados (77,6% del total de lesiones). La infiltración de tejidos adyacente y los bordes mal definidos fueron menos frecuentes (22,4% del total de lesiones) (Tabla 6).

Existía una mayor relación de las lesiones benignas (AP y Tumor de Warthin) con los bordes bien definidos mientras que la mala definición- infiltración se asociaba a procesos malignos (mostraron bordes mal definidos en el 65,5% de los casos), linfomas (57,1%) y procesos inflamatorios (57,1%). Además y como se reporta en la literatura los bordes lobulados eran más prevalentes en los AP. De 47 lesiones que presentaron bordes lobulados 28 fueron adenomas pleomorfos (59,6%).

Tabla 6. DEFINICIÓN DE BORDES

	DEFINICIÓN DE LOS BORDES				
	Bien definidos circunscritos	Bien definidos lobulados	Infiltración del tejido adyacente	Mal definidos	TOTAL
Adenoma Pleomorfo	31 50,0% 35,2%	28 45,2% 59,6%	1 1,6% 10,0%	2 3,2% 6,9%	62 100,0% 35,6%
Tumor De Warthin	39 70,9% 44,3%	15 27,3% 31,9%	0 0% 0%	1 1,8% 3,4%	55 100% 31,6%
Carcinoma	7 24,1% 8,0%	3 10,3% 6,4%	7 24,1% 70,0%	12 41,4% 41,4%	29 100% 4,0%
Linfoma	3 42,9% 3,4%	0 0% 0% %	0 0% 0%	4 57,1% 13,8%	7 100% 4,0%
Inflamatorio	8 38,1% 9,1%	1 4,8% 2,1%	2 9,5% 20,0%	10 47,6% 34,5%	21 100,0% 12,1%
TOTAL	88 50,6% 100,0%	47 27,0% 100,0%	10 5,7% 100,0%	29 16,7% 100,0%	174 100,0% 100,0%

Tabla 7. DEFINICIÓN DE BORDES AGRUPADOS

	DEFINICIÓN DE LOS BORDES			
	Bien definidos	Infiltración del tejido adyacente	Mal definidos	TOTAL
Adenoma Pleomorfo	59 (95,2%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)	62
Tumor De Warthin	54 (98,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)	55
Carcinoma	10 (34,5%)	7 (24,1%)	12 (41,4%)	29
Linfoma	3 (42,9%)	0(0%)	4 (57,1%)	7
Inflamatorio	9 (42,9%)	2 (9,5%)	10 (47,6%)	21
TOTAL	135 (77,6%)	10 (5,7%)	29 (16,7%)	174

Tabla 8. BORDES DEFINIDOS EN ADENOMA PLEOMORFO

BORDES BIEN DEFINIDOS	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Sí	No	
Sí	59	76	135
No	3	36	39
Total	62	112	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	95,16	89,01	100,00
Especificidad (%)	32,14	23,05	41,24
Índice de validez (%)	54,60	46,91	62,28
Valor predictivo + (%)	43,70	34,97	52,44
Valor predictivo - (%)	92,31	82,66	100,00
Prevalencia (%)	35,63	28,23	43,04

Tabla 9. BORDES DEFINIDOS EN TUMOR DE WARTHIN

BORDES BIEN DEFINIDOS	TUMOR WARTHIN		Total
	Sí	No	
Sí	54	81	135
No	1	38	39
Total	55	119	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	98,18	93,74	100,00
Especificidad (%)	31,93	23,14	40,73
Índice de validez (%)	52,87	45,17	60,58
Valor predictivo + (%)	40,00	31,37	48,63
Valor predictivo - (%)	97,44	91,19	100,00
Prevalencia (%)	31,61	24,41	38,80

Si se utilizara como test diagnóstico la buena definición de los bordes en el estudio de RM la probabilidad de que una lesión con bordes definidos fuera un AP (Sb) sería del 95,16% y la probabilidad de que no teniendo bordes bien definidos no fuera AP (E) sería del 32,14% (Tabla 8). En el caso de los tumores de Warthin la Sb y E serían similares (98,18% y 31,93% respectivamente) (Tabla 9).

1.2.2 CARACTERÍSTICAS DE SEÑAL

SEÑAL EN T1

En la mayoría de los casos la señal en T1 fue muy similar a la del músculo. Es verdad que encontramos lesiones que tenían regiones con una señal hiperintensa, debido a su contenido quístico proteico o hemático pero estas áreas no representaron más del 50% de la lesión y por tanto no permitieron clasificar la lesión como hiperintensa (Tabla 10).

Del análisis de esta variable se concluyó que la imagen basal potenciada en T1 no era útil como discriminador de la etiología lesional.

Tabla 10. SEÑAL EN T1

	SEÑAL EN T1		
	Hipointensa	Isointensa	TOTAL
Adenoma Pleomorfo	35 (56,5%)	27 (43,5%)	62
Tumor De Warthin	18 (32,7%)	37 (67,3%)	55
Carcinoma	18 (62,1%)	11 (37,9%)	29
Linfoma	5 (71,4%)	2 (28,6%)	7
Inflamatorio	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21
TOTAL	88 (50,6%)	86 (49,4%)	174

SEÑAL EN T2

La señal hiperintensa en T2 fue el comportamiento más frecuente en los AP mientras que los Tumores de Warthin, los carcinomas y los linfomas tenían una señal similar o inferior al tejido salival adyacente. Las lesiones de estirpe inflamatoria presentaron un comportamiento variable (Tabla 11).

Por otro lado las lesiones hipointensas (37 de 65 lesiones, 56,9%) correspondieron a tumores de Warthin ($p<0,001$). De tal manera que si usáramos como test diagnóstico la señal hipointensa en potenciaciones T2 la probabilidad de que una lesión con señal hipointensa sea un tumor de Warthin (Sb) sería del 62,27% y la probabilidad de que no teniendo la señal hipointensa no fuera Tumor de Warthin (E) sería del 76,47% (Tabla 12).

Cuando se analizaron las lesiones hiperintensas se observó que el 70,3% de las mismas correspondieron a AP ($p<0,001$). De nuevo si usáramos como test

diagnóstico la señal hiperintensa en potenciaciones T2 la probabilidad de que una lesión con señal hiperintensa sea un AP (Sb) sería del 72,04% y la probabilidad de que no teniendo la señal hiperintensa no fuera AP (E) sería del 83,04% (Tabla 13).

Tabla 11. SEÑAL EN T2

	SEÑAL EN T2			
	Hiperintensa	Hipointensa	Isointensa	TOTAL
Adenoma Pleomorfo	45 (72,6%)	7 (11,3%)	10 (16,1%)	62
Tumor De Warthin	6 (10,9%)	37 (67,3%)	12 (21,8%)	55
Carcinoma	5 (17,2%)	10 (34,5%)	14 (48,3%)	29
Linfoma	1 (14,3%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	7
Inflamatorio	7 (33,3%)	8 (38,1%)	6 (28,6%)	21
TOTAL	64 (36,8%)	65 (37,4%)	45 (25,9%)	174

Tabla 12. SEÑAL HIPOINTENSA EN T2

SEÑAL HIPOINTENSA	TUMOR WARTHIN		Total
	Sí	No	
Sí	37	28	65
No	18	91	109
Total	55	119	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	62,27	53,96	80,58
Especificidad (%)	76,47	68,43	84,51
Índice de validez (%)	73,56	66,72	80,40
Valor predictivo + (%)	56,92	44,12	69,73
Valor predictivo - (%)	83,49	76,06	90,92
Prevalencia (%)	31,61	24,41	38,80

Tabla 13. SEÑAL HIPERINTENSA EN T2

SEÑAL HIPERINTENSA	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Sí	No	
Sí	45	19	64
No	17	93	110
Total	62	112	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	72,58	60,67	84,49
Especificidad (%)	83,04	75,64	90,43
Índice de validez (%)	79,31	73,00	85,62
Valor predictivo + (%)	70,31	58,34	82,29
Valor predictivo - (%)	84,55	77,34	91,75
Prevalencia (%)	35,63	28,23	43,04

CAPTACIÓN EN T1 CON GADOLINIO

El análisis del comportamiento de las lesiones tras la administración de contraste también reveló diferencias (Tabla 14).

La captación en los AP en la mayoría de las ocasiones fue intensa ya sea de forma homogénea, implicando de manera global a toda la lesión o heterogénea observando focos de menor captación. En el estudio de las lesiones que realzaban de manera intensa, cuando el realce fue homogéneo el 87,17% fueron AP y cuando fue heterogéneo fueron AP en el 58,62% de los casos ($p<0,001$).

Los carcinomas presentaban una señal heterogénea de forma predominante con un patrón de captación variable que podía ser leve, moderado o intenso.

Los tumores de Warthin tenían una señal homogénea o heterogénea de forma variable pero su patrón de captación era sobre todo leve- moderado. Solo un 5,4% de los tumores de Warthin mostraron realce intenso ($p<0,001$).

Los linfomas tenían una señal fundamentalmente homogénea con un patrón de captación leve- moderado.

Si usáramos como test diagnóstico la presencia de realce leve- moderado en los estudios T1 tras administrar gadolinio la probabilidad de que una lesión con ese tipo de realce sea un Tumor de Warthin (Sb) sería del 94,5% y la probabilidad de que no teniendo ese realce no fuera Tumor de Warthin (E) sería del 54,62% (Tabla 15).

Si usáramos como test diagnóstico la presencia de realce intenso en los estudios T1 tras administrar gadolinio la probabilidad de que una lesión con ese tipo de realce sea un AP (Sb) sería del 82,26% y la probabilidad de que no teniendo ese realce no fuera AP (E) sería del 84,82% (Tabla 16).

Tabla 14. CAPTACIÓN EN T1 CON GADOLINIO

	SEÑAL EN T1+Gadolinio						TOTAL
	Heterogénea Intensa	Heterogénea Leve	Heterogénea Moderada	Homogénea Intensa	Homogénea Leve	Homogénea Moderada	
Adenoma Pleomorfo	17 (27,4%)	0 (0%)	4 (6,5%)	34 (54,8%)	3 (4,8%)	4 (6,5%)	62
Tumor De Warthin	2(3,6%)	11 (20,0%)	11 (20,0%)	1 (1,8%)	26 (47,3%)	4 (7,3%)	55
Carcinoma	7 (24,1%)	4 (13,8%)	8 (27,6)	2 (6,9%)	7 (24,1%)	1 (3,4%)	29
Linfoma	0 (0%)	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	4 (57,1%)	1(14,3%)	7
Inflamatorio	3 (14,3%)	1 (4,8%)	4 (19,0%)	2 (9,5%)	10 (47,6%)	1 (4,8%)	21
TOTAL	29 (16,7%)	16 (9,2%)	29 (16,7%)	39 (22,4%)	50 (28,7%)	11 (6,3%)	174

Tabla 15. REALCE LEVE-MODERADO

REALCE LEVE-MODERADO	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Sí	No	
Sí	52	54	106
No	3	65	68
Total	55	119	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	94,55	87,63	100,00
Especificidad (%)	54,62	45,26	63,99
Índice de validez (%)	67,24	59,98	74,50
Valor predictivo +(%)	49,06	39,07	59,05
Valor predictivo -(%)	95,59	89,97	100,00
Prevalencia (%)	31,61	24,41	38,80

Tabla 16. REALCE INTENSO

REALCE INTENSO	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Sí	No	
Sí	51	17	68
No	11	95	106
Total	62	112	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	82,26	71,94	92,57
Especificidad (%)	84,82	77,73	91,91
Índice de validez (%)	83,91	78,16	89,66
Valor predictivo + (%)	75,00	63,97	86,03
Valor predictivo - (%)	89,62	83,35	95,90
Prevalencia (%)	35,63	28,23	43,04

1.3 Características de imagen avanzada

1.3.1 RM de Difusión

La medición de los valores del CDA variaba desde un valor mínimo de 0,35 que correspondió al grupo inflamatorio, hasta un valor máximo de 2,65 correspondiente al AP (Tabla 17). El análisis de varianzas (ANOVA) estableció diferencias significativas ($p < 0,001$) que en el test de comparaciones múltiples de Tukey (Tabla 18) se observó en los AP con los demás grupos (Gráfico 1). Se calculó el valor de corte diferenciador de este tipo histológico respecto al resto de grupos mediante la curva ROC y el índice de Youden y vimos que el 93% de los AP presentaban valores del $CDA \geq 1,32$ (Gráfico 2). Por otro lado el segundo grupo histológico más prevalente, los tumores de Warthin, presentaban valores $< 1,32$ en el 100% de los casos, situación que se repetía en el caso de los tumores malignos (carcinomas y linfomas) (Tabla 19).

El linfoma y el tumor de Warthin presentaban de forma global los valores más bajos seguidos de los carcinomas. Sin embargo existían solapamientos y no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Utilizando como test diagnóstico de AP el valor del CDA, la probabilidad de que una lesión sea AP cuando su valor es $\geq 1,32$ sería del 90,91% y cuando su valor fuera $< 1,32$ la posibilidad de que no lo sea sería del 100% (Tabla 20).

Sin embargo aunque la aplicación del valor CDA $<1,32$ para el diagnóstico del tumor de Warthin tiene una Sb del 100% la especificidad es solo del 50,5% (Tabla 21).

Tabla 17. VALORES DEL CDA

	N	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo
Adenoma Pleomorfo	55	1857,5	408,6	660,0	2650,0
Tumor De Warthin	49	876,0	234,4	516,0	2000,0
Carcinoma	22	904,0	193,2	538,0	1341,0
Linfoma	6	769,2	226,7	538,0	1000,0
Inflamatorio	16	1106,7	409,0	350,0	1700,0
TOTAL	148	1268,8	564,0	350,0	2650,0

Tabla 18. CDA: COMPARACIONES MÚLTIPLES

(I) dx2	(J) dx2	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
Adenoma Pleomorfo	Carcinoma	953,5*	82,2	,000
	Linfoma	1088,3*	140,2	,000
	Inflamatorio	750,8*	92,6	,000
	Tumor de Warthin	981,5*	64,0	,000
Carcinoma	Adenoma Pleomorfo	-953,5*	82,2	,000
	Linfoma	134,8	150,2	,897
	Inflamatorio	-202,7	107,1	,326
	Tumor de Warthin	28,0	83,7	,997
Linfoma	Adenoma Pleomorfo	-1088,3*	140,2	,000
	Carcinoma	-134,8	150,2	,897
	Inflamatorio	-337,5	156,1	,200
	Tumor de Warthin	-106,8	141,0	,942
Inflamatorio	Adenoma Pleomorfo	-750,8*	92,6	,000
	Carcinoma	202,7	107,1	,326
	Linfoma	337,5	156,1	,200
	Tumor de Warthin	230,7	93,9	,106
Tumor de Warthin	Adenoma Pleomorfo	-981,5*	64,0	,000
	Carcinoma	-28,0	83,7	,997
	Linfoma	106,8	141,0	,942
	Inflamatorio	-230,7	93,9	,106

Gráfico 1. DIAGRAMA DE CAJAS VALORES DEL CDA

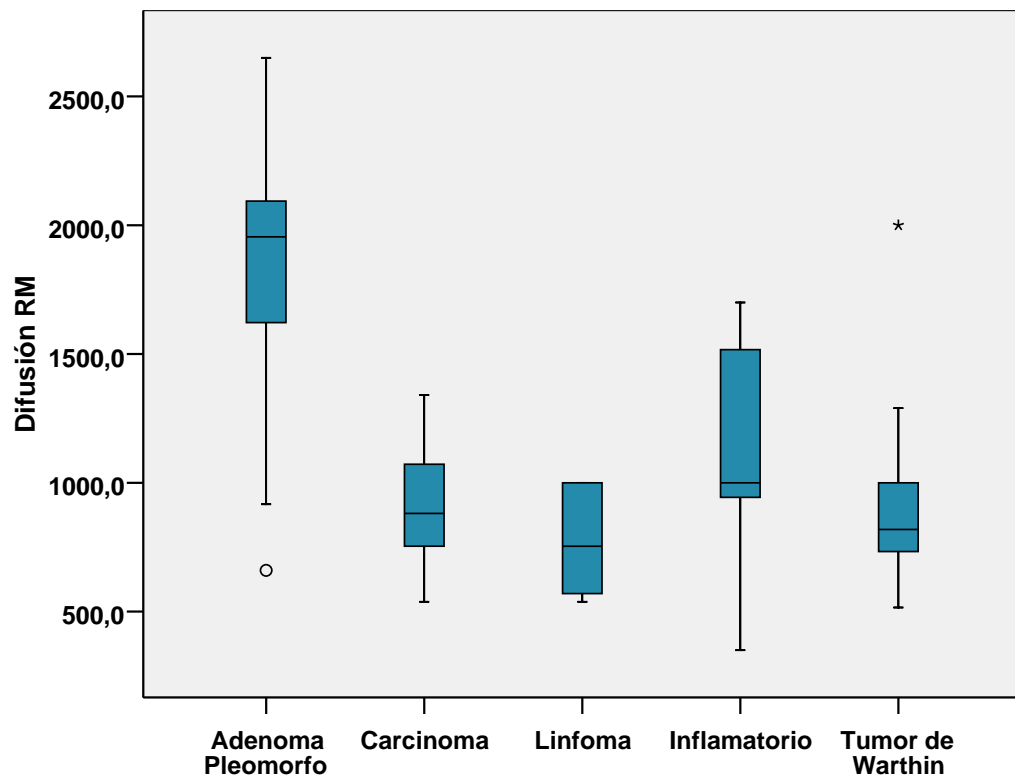
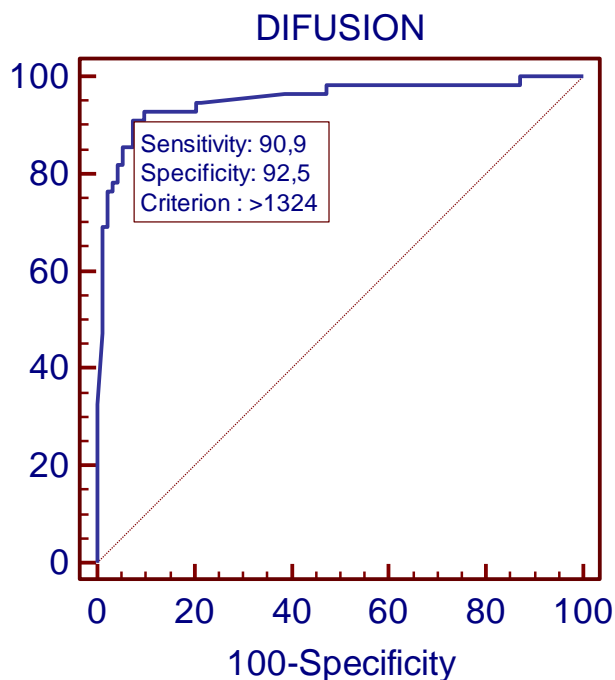


Gráfico 2. Curva ROC



Área ROC: 0,951 (IC 95%- 0,903-0,980)
 Punto de corte (Índice de Youden): 1.32
 SE (90,91%. IC 80,0-97,0), ES (92,47% IC 85,1-96,9)

Tabla 19. CDA: DISTRIBUCIÓN CON EL VALOR DE CORTE

	DIFUSIÓN 1324		TOTAL
	<1,32	≥ 1,32	
Adenoma Pleomorfo	5 (9,1%)	50 (90,9%)	55
Tumor De Warthin	49 (100%)	0 (0%)	48
Carcinoma	22 (100%)	0 (0%)	22
Linfoma	6 (100%)	0 (0%)	6
Inflamatorio	16 (1000%)	0 (0%)	16
TOTAL	98 (66,2%)	50 (33,8%)	148

Tabla 20. CDA: TEST DIAGNÓSTICO EN EL ADENOMA PLEOMORFO

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	90,91	82,40	99,42
Especificidad (%)	100,00	99,46	100,00
Índice de validez (%)	96,62	93,67	99,87
Valor predictivo + (%)	100,00	99,00	100,00
Valor predictivo - (%)	94,90	90,03	99,76
Prevalencia (%)	37,16	29,04	45,29

Tabla 21. CDA: TEST DIAGNÓSTICO EN EL TUMOR DE WARTHIN

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	100,00	98,98	100,00
Especificidad (%)	50,51	40,15	60,86
Índice de validez (%)	66,89	58,97	74,81
Valor predictivo + (%)	50,00	39,59	60,41
Valor predictivo - (%)	100,00	99,00	100,00
Prevalencia (%)	33,11	25,19	41,03

1.3.2 RM de Perfusión

El estudio de las variables de TTP, Wash-in y Wash-out demostró diferencias como se observó en las diferentes morfologías de curvas (Tabla 22).

Los AP demostraron una morfología de curvas tipo A o E en el 83% de los casos y el 77,2% de las curvas A-E correspondieron a AP. El patrón de curva con lavado (tipo B) solo se objetivó en 2 casos de AP (y en esos casos el lavado estaba muy próximo al 35%) (Tabla 23).

También vimos que los tumores de Warthin demostraron de forma muy frecuente, en el 82,2% de los casos, una morfología de curva tipo B (Tabla 24). Este tipo de curva solo lo observamos en un caso de linfoma, en dos casos de metástasis intraparotídeas de melanoma (tumor altamente vascular) y en dos casos de AP. De hecho el 86% de las curvas tipo B correspondieron a tumores de Warthin. Lo que además fue muy característico es que ninguna lesión de esta estirpe presentó una morfología de curva con captación progresiva (tipo A).

Los carcinomas fueron lesiones muy heterogéneas que presentaban varios tipos de patrones en las diferentes lesiones. También llamó la atención que dentro de una misma lesión heterogénea se presentaron diferentes curvas siendo las más

frecuentes las captaciones progresivas y las captaciones precoces e intensas con ausencia o poco lavado.

Tabla 22. PERFUSIÓN. PATRONES DE CURVA

	TIPO DE CURVA				TOTAL
	TIPO A	TIPO B	TIPO C	TIPO E	
Adenoma Pleomorfo	29 (54,7%)	2 (3,8%)	7 (13,2%)	15 (28,3)	53
Tumor De Warthin	0 (0%)	38 (82,6%)	5 (10,9%)	3 (6,5%)	46
Carcinoma	1 (5,6%)	2 (11,1%)	10 (55,6%)	5 (27,8%)	18
Linfoma	0 (0%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	0 (0%)	6
Inflamatorio	1 (7,7%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)	3 (23,1%)	13
TOTAL	31 (22,8%)	44 (32,2%)	35 (25,7%)	26 (19,1%)	136

Tabla 23. PATRÓN DE CURVA A-E EN ADENOMA PLEOMORFO

CURVA A o E	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Sí	No	
Sí	44	13	57
No	9	70	79
Total	53	83	136

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	83,02	71,97	94,07
Especificidad (%)	84,34	75,92	92,76
Índice de validez (%)	83,82	77,27	90,38
Valor predictivo +(%)	77,19	65,42	88,96
Valor predictivo -(%)	88,61	80,97	96,25
Prevalencia (%)	38,97	30,41	47,53

Tabla 24. PATRÓN DE CURVA B EN TUMOR DE WARTHIN

CURVA B	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Sí	No	
Sí	38	6	44
No	8	84	92
Total	46	90	136

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	82,61	70,57	94,65
Especificidad (%)	93,33	87,62	99,04
Índice de validez (%)	89,71	84,23	95,18
Valor predictivo +(%)	86,36	75,09	97,64
Valor predictivo -(%)	91,30	85,00	97,61
Prevalencia (%)	33,82	25,50	42,14

2 RESULTADOS ANALÍTICOS

Los resultados descriptivos demostraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos estirpes histológicas más prevalentes y con las demás lesiones. Combinamos los parámetros de la imagen morfológica y la imagen biológica (Estudio Multiparamétrico) tomando como referencia el Adenoma Pleomorfo y el Tumor de Warthin.

A- Tomando como referencia el Adenoma Pleomorfo:

- Lesión con señal hiperintensa en T2 y realce intenso.
- Lesión con bordes bien definidos, señal hiperintensa en T2 y realce intenso.
- Lesión con valor $CDA \geq 1,3$, bordes bien definidos, señal hiperintensa en T2 y realce intenso.
- Lesión con curvas A-E, valor $CDA \geq 1,3$, bordes bien definidos, señal hiperintensa en T2 y realce intenso.
- Diagnóstico de AP con técnicas avanzadas.

B- Tomando como referencia el Tumor de Warthin:

- Lesión con señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.
- Lesión con bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.
- Lesión con valor $CDA < 1,3$, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.
- Lesión con curva tipo B, valor $CDA < 1,3$, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.
- Diagnóstico de Tumor de Warthin con técnicas avanzadas.

2.1 Adenoma Pleomorfo

2.1.1 Lesión señal hiperintensa en T2 y realce intenso

SEÑAL HIPER T2 + REALCE INTENSO	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Si	No	
Si	40	8	48
No	22	104	126
Total	62	112	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	64,52	51,80	77,23
Especificidad (%)	92,86	87,64	98,07
Índice de validez (%)	86,76	76,86	88,66
Valor predictivo + (%)	83,33	71,75	94,92
Valor predictivo - (%)	82,54	75,51	89,57
Prevalencia (%)	35,63	28,23	43,04

2.1.2 Lesión con bordes bien definidos, señal hiperintensa en T2 y realce intenso

BORDES BIEN DEFINIDOS+SEÑAL HIPER T2 + REALCE INTENSO	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Si	No	
Si	40	4	44
No	22	108	130
Total	62	112	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	64,52	51,80	77,23
Especificidad (%)	96,43	92,55	100,00
Índice de validez (%)	85,06	79,47	90,64
Valor predictivo + (%)	90,91	81,28	100,00
Valor predictivo - (%)	83,08	76,25	89,91
Prevalencia (%)	35,63	28,23	32,02

2.1.3 Lesión con valor CDA \geq 1,3, bordes bien definidos, señal hiperintensa, realce intenso

CDA \geq 1,3, BORDES BIEN DEFINIDOS+SEÑAL HIPER T2 + REALCE INTENSO	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Si	No	
Si	37	0	37
No	18	93	11
Total	55	93	148

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	67,27	53,96	80,58
Especificidad (%)	100,00	99,46	100,00
Índice de validez (%)	87,84	82,23	93,44
Valor predictivo +(%)	100,00	98,65	100,00
Valor predictivo -(%)	83,78	76,48	91,09
Prevalencia (%)	37,16	29,04	45,29

2.1.4 Lesión con curvas A-E, valor CDA \geq 1,3, bordes bien definidos, señal hiperintensa, realce intenso

CURVA A-E, CDA \geq 1,3, BORDES BIEN DEFINIDOS+SEÑAL HIPER T2 + REALCE INTENSO	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Si	No	
Si	31	0	31
No	19	78	97
Total	50	78	128

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	62,00	47,55	76,45
Especificidad (%)	100,00	99,36	100,00
Índice de validez (%)	85,16	78,61	91,71
Valor predictivo +(%)	100,00	98,39	100,00
Valor predictivo -(%)	80,41	72,00	88,63
Prevalencia (%)	39,06	30,22	47,91

2.1.5 Diagnóstico de AP con técnicas avanzadas

Curva A-E +CDA \geq 1,3	ADENOMA PLEOMORFO		Total
	Si	No	
Si	39	0	39
No	11	78	89
Total	50	78	128

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	78,00	62,52	90,48
Especificidad (%)	100,00	99,36	100,00
Índice de validez (%)	91,41	86,16	96,65
Valor predictivo +(%)	100,00	98,72	100,00
Valor predictivo -(%)	87,64	80,24	95,04
Prevalencia (%)	39,06	30,22	47,91

2.2 Tumor de Warthin

2.2.1 Lesión con señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.

SEÑAL HIPO T2 + REALCE LEVE- MODERADO	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Si	No	
Si	36	18	54
No	19	101	120
Total	55	119	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	65,45	51,98	78,93
Especificidad (%)	84,87	78,02	91,73
Índice de validez (%)	78,74	72,37	85,10
Valor predictivo +(%)	66,67	53,17	80,17
Valor predictivo -(%)	84,17	77,22	91,11
Prevalencia (%)	31,61	24,41	38,80

2.2.2 Lesión con bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.

BORDES BIEN DEFINIDOS +SEÑAL HIPO T2 + REALCE LEVE- MODERADO	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Si	No	
Si	36	8	44
No	19	111	130
Total	55	119	174

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	65,45	51,98	78,93
Especificidad (%)	93,28	88,36	98,20
Índice de validez (%)	84,48	78,82	90,15
Valor predictivo + (%)	81,82	69,29	94,35
Valor predictivo - (%)	85,38	78,93	91,84
Prevalencia (%)	31,61	24,41	38,80

2.2.3 Lesión con valor CDA<1,3, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.

CDA <1.3+BORDES BIEN DEFINIDOS +SEÑAL HIPO T2 + REALCE LEVE- MODERADO	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Si	No	
Si	31	3	34
No	18	96	114
Total	49	99	148

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	63,27	48,75	77,78
Especificidad (%)	96,97	93,09	100,00
Índice de validez (%)	85,81	79,85	91,77
Valor predictivo + (%)	91,18	80,17	100,00
Valor predictivo - (%)	84,21	77,08	91,34
Prevalencia (%)	33,11	25,19	41,03

2.2.4 Lesión con curva tipo B, valor CDA<1,3, bordes bien definidos, señal hipointensa en T2 y realce leve- moderado.

CURVA B+CDA <1.3+BORDES BIEN DEFINIDOS +SEÑAL HIPO T2 + REALCE LEVE- MODERADO	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Si	No	
Si	24	3	27
No	20	81	101
Total	44	84	128

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	54,55	38,70	70,39
Especificidad (%)	96,43	91,86	100,00
Índice de validez (%)	82,03	74,99	89,07
Valor predictivo +(%)	88,89	75,18	100,00
Valor predictivo -(%)	80,20	71,93	88,46
Prevalencia (%)	34,38	25,76	42,99

2.2.5 Diagnóstico de Tumor de Warthin con Técnicas Avanzadas

CURVA B +CDA<1,32	TUMOR DE WARTHIN		Total
	Si	No	
Si	37	4	41
No	7	80	87
Total	44	84	128

	Valor	Intervalo de confianza (95%)	
Sensibilidad (%)	84,09	72,15	96,03
Especificidad (%)	95,24	90,09	100,00
Índice de validez (%)	91,41	86,16	96,65
Valor predictivo +(%)	90,24	79,94	100,00
Valor predictivo -(%)	91,95	85,66	98,24
Prevalencia (%)	34,38	25,76	42,99

VII. DISCUSIÓN

Los tumores de glándulas salivales son un grupo heterogéneo de lesiones. Las lesiones benignas representan el componente mayor y dentro de ellas, el Adenoma Pleomorfo y el tumor de Warthin son con mucho las estirpes dominantes. Existen publicaciones en las que se describe su comportamiento en la RM morfológica y cuando se emplean técnicas de difusión y perfusión.

Desde el punto de vista morfológico el análisis del conjunto de datos recogidos en este trabajo apoya lo descrito en la literatura (198-205):

- La mayoría de los tumores benignos o malignos tienen bordes bien definidos (Tabla 6). Sin embargo el hallazgo de bordes mal definidos (55,2%) o infiltrativos (70%), orienta de manera clara a procesos malignos (linfoma o carcinoma). Las lesiones inflamatorias presentaban también este tipo de bordes (34,5-20% de las lesiones con bordes mal definidos e infiltrativos respectivamente correspondieron a este tipo). También y como describen otros autores (72, 208, 209) la presencia de bordes lobulados tiene una clara asociación con los AP.

En el diagnóstico de AP y Tumor de Warthin el empleo de la definición de los bordes como test diagnóstico es sensible (95,16-98,18% respectivamente) pero poco específico (32,14-31,93% respectivamente) (Tablas 8 y 9).

- En las características de la intensidad de señal la mayoría de las lesiones tienen la misma señal en la imagen potenciada en T1 por tanto el uso de este parámetro no es útil como discriminador de la etiología lesional (Tabla 10). Sin embargo sí se encuentran diferencias cuando estudiamos la señal en la imagen potenciada en T2. A mayor señal en imagen T2 existe una mayor probabilidad de que el tumor sea benigno (69-71, 199-200). Las lesiones malignas e inflamatorias asociadas a mayor celularidad y menor contenido mucinoso tienen menor señal que las benignas. Nuestros datos confirman que la mayoría de los AP tenían señal hiperintensa en la imagen T2. Sin embargo la excepción la constituyen los tumores de Warthin que, aunque son lesiones benignas, tienen una señal iso o hipointensa debido a su alto componente celular.

Cuando usamos la señal hipointensa o isointensa como test para el diagnóstico de tumor de Warthin la Sb y E son del 62,27% y 76,47% respectivamente (Tabla 12).

Cuando utilizamos la señal hiperintensa en T2 para diagnosticar AP la Sb y E son del 72,58% y 83,4% respectivamente (Tabla 13).

- El patrón de captación en la imagen potenciada en T1 también resulta una herramienta útil como test diagnóstico. Las lesiones malignas tienen un patrón de

captación variable en cuanto a intensidad (leve a intenso) y homogeneidad, sin embargo en los carcinomas es más frecuente un carácter heterogéneo (65,51% de nuestros casos lo presentaban). Nuestros datos están de acuerdo con algunas publicaciones en las que se establece que el grado de heterogeneidad no es estadísticamente significativo para discriminar lesiones benignas y malignas (16) pero no demostraron un mayor carácter heterogéneo de las lesiones benignas descrito en otras series (82). Coinciden con la literatura en decir que los tumores de Warthin presentaron un realce leve- moderado y los AP un realce intenso que podía ser homogéneo o heterogéneo. Estos datos fueron significativos en nuestro grupo.

Los valores de Sb y E usando el realce leve- moderado para el diagnóstico de tumor de Warthin son del 94,55% y 54,62% respectivamente (Tabla 15). En los AP usando el realce intenso, estos valores de Sb y E son del 82,26 y 84,82% respectivamente (Tabla 16). Así el comportamiento de la lesión tras la administración de gadolinio es el mejor test diagnóstico en la diferenciación de estas dos entidades.

- En la RM Morfológica el mejor test diagnóstico (más sensible) para diferenciar lesiones benignas de malignas es la definición de los bordes. El mejor test para diagnosticar el tumor de Warthin (más específico) es la presencia de una señal iso o hipointensa en la imagen potenciada en T2. El mejor test diagnóstico para clasificar el AP (más específico) es la presencia de un realce intenso (sobre todo si es homogéneo) en la imagen potenciada en T1 con gadolinio.

Sin embargo lo más útil para clasificar las lesiones es la combinación de hallazgos morfológicos. Así cuando encontramos una lesión con bordes bien definidos, señal hipo o isointensa en potenciaciones T2 y realce leve- moderado será probablemente tumor de Warthin (S=65,45% y E=93,28%). Cuando la lesión tiene bordes bien definidos (sobre todo lobulados) señal hiperintensa en la imagen T2 y realce intenso (sobre todo homogéneo) es altamente sugestiva de AP (S=64,52% y E=96,43%).

- La RM de Difusión es la mejor herramienta para diferenciar el AP del resto de estirpes lesionales (Tabla 18). Así, aplicar el valor de $CDA \geq 1,32$ para diagnosticar AP tiene unos valores de Sb y E del 90,91% y 100% respectivamente (Tabla 20). Estos valores son levemente superiores a los descritos por otros autores (25). Los tumores de Warthin un valor $CDA < 1,32$ (S=100%, E=50,5%) similar al resto de

lesiones, malignas e inflamatorias (Tabla 21). Por tanto no se puede establecer un valor de corte diferenciador entre lesiones benignas y malignas a diferencia de lo publicado por Wang y cols. (231) que establece que un $CDA < 1,22$ es un criterio para predecir malignidad.

- La RM de perfusión en nuestro estudio también demostró diferencias significativas entre los distintos tumores (Tabla 22) similar a lo descrito en (19, 20, 24 y 25). Los tumores malignos (carcinomas y linfomas) así como las lesiones inflamatorias presentan curvas de captación precoz con un lavado inferior al 30% (curvas tipo C) pero en el caso de los carcinomas y las lesiones inflamatorias es frecuente ver varias morfologías de curva dentro de la misma lesión. Lo que sí es significativo es la aplicación de la morfología de curva en el diagnóstico de los tumores de Warthin. Estas lesiones tienen en el 82,6% de las ocasiones una curva de captación precoz con un intenso lavado (curva tipo B) y no presentan nunca un patrón de captación progresivo (curva tipo A). Los AP tienen también una morfología de curva característica tipo A o E (captación precoz con ausencia de lavado) ya que estas se encuentran en el 54% y 28,3% respectivamente además la curva tipo B es rara en esta lesión.

Así si usamos la curva tipo B como test en el diagnóstico de tumores de Warthin conseguimos valores de Sb del 82,61% y de E del 93,3% (Tabla 24) y cuando empleamos la morfología de curva tipo A o E como test diagnóstico de AP se encuentran valores de Sb y E del 83,02% y 84,34% respectivamente (Tabla 23).

- La combinación de la RM de Difusión y la RM de Perfusión (RM Avanzada) en el diagnóstico de los tumores de Warthin y del AP mejora un poco los resultados con respecto a su uso como técnicas separadas en el tumor de Warthin ($CDA < 1,32$ + Curva tipo B) donde se alcanza una Sb del 84,09% y una E del 95,24%. Sin embargo la Sb empeora cuando consideramos la morfología de curva tipo A o E y un valor $CDA \geq 1,32$ para el diagnóstico de AP (78% frente al 90,91% del empleo solo de un valor $CDA \geq 1,32$).

El análisis global de la RM en el diagnóstico de lesiones salivales demuestra que la RM de difusión es la mejor herramienta en el diagnóstico de AP. La RM Avanzada es la mejor herramienta para el diagnóstico de Tumores de Warthin y la RM Morfológica es el mejor test diagnóstico para diferenciar tumores benignos en general de los tumores malignos y las condiciones inflamatorias.

Con estos resultados hemos desarrollado un algoritmo diagnóstico (Gráfico 3) teniendo en cuenta únicamente la RM como herramienta diagnóstica. Emplearíamos el protocolo descrito en nuestro trabajo (ver Material y Métodos). Con ello determinaríamos si la lesión palpable está o no en una glándula salival y su localización y extensión exacta. Posteriormente seguiríamos un protocolo claro de lectura de tal manera que en muchos casos podríamos establecer un diagnóstico de presunción que nos permitiría: determinar si la lesión es o no quirúrgica (siempre debe considerarse así en todos los tumores excepto en las lesiones inflamatorias y en los tumores de Warthin) y el procedimiento a seguir durante la cirugía no solo local (tumores benignos) sino si se requiere o no asociar vaciamiento ganglionar (tumores malignos).

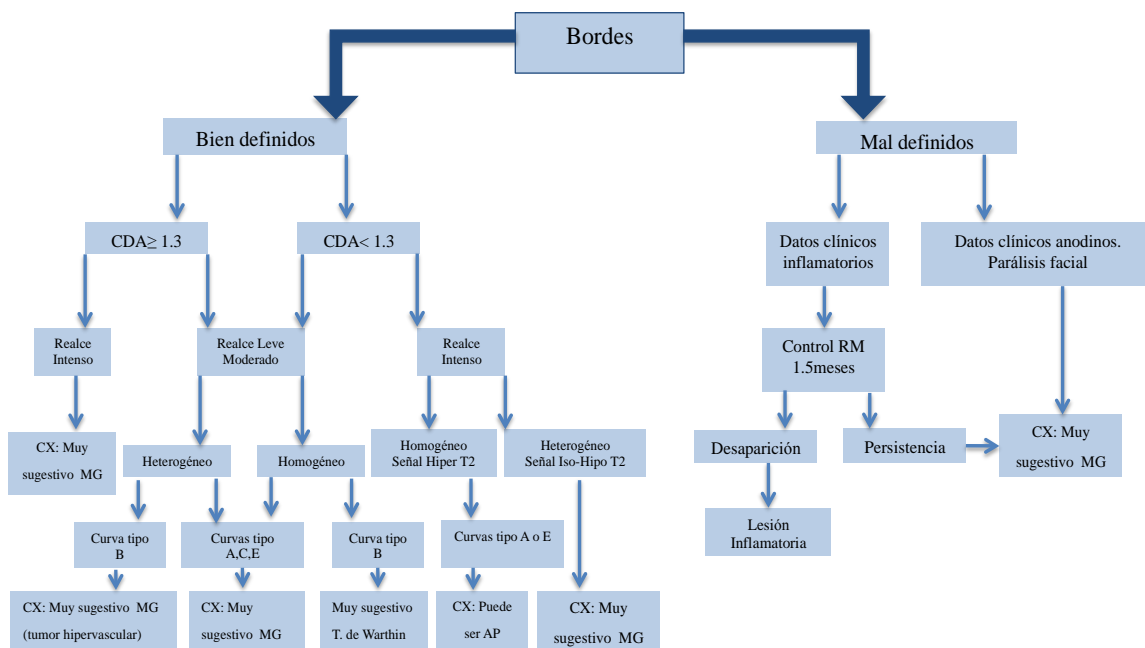
Aunque como hemos visto que la RM es una técnica capaz de diferenciar lesiones benignas y malignas, es un buen test diagnóstico para los tumores de Warthin y los AP y una herramienta para determinar la localización, extensión local y ganglionar de las lesiones salivales tiene limitaciones. Con respecto a la ecografía las desventajas son su coste, accesibilidad y disponibilidad. La ecografía es una técnica barata y fácilmente disponible en cualquier departamento de imagen pero carece de la exactitud en diagnóstico y extensión demostrada por la RM. Con respecto a la TC es su coste y accesibilidad. La TC es una técnica más barata, se realiza en un menor tiempo (por lo tanto es menos sensible al movimiento) y también permite determinar la localización y extensión de las lesiones. Sin embargo y como sucede con la ecografía carece de la resolución tisular demostrada por la RM. La Punción- aspiración con aguja fina tiene unos valores de Sp y E altos y es más barata que la RM. Sin embargo es una técnica invasiva y no representa una alternativa única dado que siempre es un complemento de la imagen.

Aunque la RM Morfológica es fácilmente interpretable y está disponible hoy en día en la mayoría de los Servicios de Radiodiagnóstico no está exenta del mayor inconveniente en el estudio de estas lesiones que es el movimiento del paciente. Como se ha comentado la definición de los bordes es el criterio morfológico que diferencia mejor las lesiones benignas de las malignas y ésta se pierde cuando el paciente se mueve. La RM Avanzada técnicamente es fácil de realizar pero está sujeta a artefactos y a resultados imprecisos (muchos de nuestros pacientes no pudieron estudiarse con ésta técnica precisamente por eso). En muchas ocasiones

las lesiones son heterogéneas y por tanto es difícil definir cuál es la mejor región para localizar un ROI. Realizar varias medidas y establecer un resultado promediado como se ha hecho en algunas publicaciones podría resolver y establecer unos valores más exactos. En el caso de la RM de difusión sus valores varían de acuerdo a la potencia del campo y la secuencia empleada por lo que el valor de corte del CDA de 1,32 descrito en nuestra serie puede variar. El empleo de valores de CDA relativos usados en algunas publicaciones (con respecto a la médula o el LCR) podría mejorar estos datos resultados. Además esta secuencia es muy sensible a las heterogeneidades del campo magnético y estas son frecuentes en la región de cabeza y cuello y cuando estamos ante lesiones hemorrágicas o con contenido cálcico de tal manera que en algunos casos los valores de CDA pueden no ser útiles. La RM de perfusión es una secuencia dinámica con una duración de 5 minutos. Su correcto análisis depende de la ausencia de movimiento durante su adquisición y si éste suponía un inconveniente en el análisis de los bordes es todavía mayor cuando se estudia esta secuencia.

El análisis de datos de esta tesis se ha realizado de forma exclusiva por un neurorradiólogo con experiencia en el área de cabeza y cuello. Aunque los parámetros de lectura de los casos eran aparentemente sencillos, quizás sería útil realizar nuevas lecturas con radiólogos con menor experiencia o incluso doble lecturas que validaran los resultados.

Gráfico 3. Algoritmo diagnóstico en las lesiones salivales.



VIII. CONCLUSIONES

- 1- La RM Multiparamétrica es una técnica útil y eficaz en el estudio de los tumores de glándulas salivales por lo que debería ser la técnica de elección.
- 2- Las secuencias morfológicas permiten definir si la lesión está o no en una glándula salival y su localización-extensión exacta, hechos absolutamente relevantes en la consideración de su tratamiento.
- 3- Las secuencias morfológicas permiten caracterizar y establecer de forma prequirúrgica un diagnóstico de presunción. Aunque existe solapamiento entre las lesiones malignas (existen múltiples tipos tumorales y diferentes patrones histológicos dentro de una misma estirpe) hay características como la señal heterogénea y la mala definición de los bordes que permiten diferenciarlas de las benignas, hecho que es el factor más importante a la hora de considerar el proceso quirúrgico.
- 4- Las secuencias morfológicas permiten establecer el diagnóstico prequirúrgico de Adenoma Pleomorfo y Tumor de Warthin con implicaciones en el manejo terapéutico. Aunque ambas son lesiones benignas, el Adenoma pleomorfo debe tratarse siempre con cirugía, generalmente parotidectomía superficial. En el Tumor de Warthin en ocasiones se puede tomar una actitud expectante o la enucleación y aspirado del tumor:
 - Cuando una lesión tiene bordes bien definidos, señal hiperintensa en potenciaciones T2 (en más del 50% de su área) y realce intenso en potenciaciones T1 tras administrar gadolinio el tumor será un Adenoma Pleomorfo con valores de Sb y E del 91% y 83% respectivamente.
 - Cuando una lesión tiene bordes bien definidos, señal hipointensa en potenciaciones T2 (en más del 50% de su área) y realce leve- moderado en potenciaciones T1 tras administrar gadolinio será un Tumor de Warthin con valores de Sb y E del 82% y 85% respectivamente.
- 5- La RM Avanzada (Imagen potenciada en Difusión y Perfusión) habla acerca de las características biológicas del tumor permitiendo un acercamiento a su histología:

- La RM potenciada en Difusión es la que obtiene valores de Sb y E más altos en el diagnóstico de Adenoma Pleomorfo diferenciándolo del resto de lesiones salivales. Cuando un tumor presenta de forma homogénea en el mapa del Coeficiente de Difusión Aparente valores mayores de 1,342 con alta probabilidad será Adenoma Pleomorfo. Estos resultados hacen que este test diagnóstico sea el mejor para identificar a los Adenomas Pleomorfos.
- La RM potenciada en Perfusión permite diferenciar el Adenoma Pleomorfo y el Tumor de Warthin del resto de lesiones salivales. Cuando un tumor presenta de forma homogénea curvas tipo A o E o curva tipo B (patrones prevalentes en estas estirpes tumorales) serán Adenoma Pleomorfo o Tumor de Warthin con alta probabilidad.
- La RM Avanzada es la combinación de elección en el diagnóstico de Tumor de Warthin.

Las conclusiones de este trabajo se derivan de su objetivo general y de sus objetivos específicos.

LA RM MULTIPARAMÉTRICA ES UNA TÉCNICA VÁLIDA Y SEGURA EN EL DIAGNÓSTICO PREOPERATORIO DE LOS TUMORES SALIVALES SIENDO ESTAS CAPACIDADES ESPECIALMENTE RELEVANTES EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS ADENOMAS PLEORMORFOS Y DE LOS TUMORES DE WARTHIN.

IX. GLOSARIO

ACI: Arteria Carótida Interna

AP: Adenoma Pleomorfo

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology. Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas

AJCC: American Joint Committee on Cancer. Comité Mixto Americano del Cáncer

ALK: Anaplastic Kinase Lymphoma

ASL: Arterial Spin Labeling

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa

BLEL: Benign Lymphoepithelial Lesion

CAD: Carcinoma Adenoide quístico

CME: Carcinoma Mucoepidermoide

Carcinoma NOS: Carcinoma de Células claras No de otra Forma Especificado

CDA: Coeficiente de Difusión Aparente (Inglés: ADC)

DCE: Imagen de realce por contraste (Dynamic Contrast Enhancement Imaging)

DSC: Imagen de realce por susceptibilidad (Dynamic Susceptibility Contrast Imaging)

DWI: Imagen Potenciada en Difusión (Diffusion Weighted Imaging)

E: Especificidad

EPI: Secuencia Echo Planar

FOV: Campo de Visión (Field Of View)

FS: Flujo Sanguíneo

GE: Eco de Gradiente

IS: Intensidad de Señal

ISmax: Intensidad de Señal Máxima

ISpre: Intensidad de Señal Precontraste

LCR: Líquido cefalorraquídeo

LÍNEA IS: Línea que se extiende desde la división del nervio facial al conducto de Stenon

IVIM: Intravoxel Incoherent Motion

LNH: Linfoma No Hodgkin

PAAF: Punción Aspiración con Aguja Fina

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PET- TC: Técnica combinada de Tomografía computadorizada y Tomografía por Emisión de Positrones

RIS: Relación Intensidad de Señal

RDI: Región de Interés

RM: Resonancia Magnética

RMP: Resonancia Magnética de Perfusión

RM3T: Resonancia en equipo de 3Teslas

RM1.5T: Resonancia en equipo de 1.5Teslas

ROI: Región de Interés

TCP: Tomografía Computadorizada de Perfusión

TTM: Tiempo de Tránsito Medio

TTP: Tiempo al Pico

Sb: Sensibilidad

SE: Spin Echo

TE: Tiempo de Echo

TSE: Turbo Spin Echo

TR: Tiempo de Repetición

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VS: Volumen Sanguíneo

UICC: Union for International Cancer Control. Unión internacional contra el cáncer

US: Ultrasonidos

X. ANEXOS

1 ANEXO 1

Id paciente:	<input type="text"/>	Sexo:	<input type="text" value="Hombre"/>	Edad:	<input type="text"/>
Antecedentes médicos relevantes:	<input type="text"/>				
Glándula afecta:	<input type="text" value="Parótida"/>	Lado:	<input type="text" value="Derecho"/>	Localización de la lesión:	<input type="text" value="Lóbulo superficial"/>
Características de la lesión en RM:	<input type="text" value="Única"/>	Bordes:	<input type="text" value="Bien definidos circunscritos"/>	Tamaño:	<input type="text"/>
Señal en T1:	<input type="text" value="Hipointensa"/>	Señal en T2:	<input type="text" value="Hipointensa"/>	Captación en T1 tras el contraste:	<input type="text" value="Homogénea leve"/>
Comentario:	<input type="text"/>				
Difusión:	<input type="text"/>				
Perfusión:					
Relative Enhancement (%):	<input type="text"/>	Maximum Enhancement (%):	<input type="text"/>	Maximum Relative Enhancement (%):	<input type="text"/>
T0 (s):	<input type="text"/>	Time to Peak (s):	<input type="text"/>	Wash in Rate (l/s):	<input type="text"/>
Wash out Rate (l/s):	<input type="text"/>				
Brevity of Enhancement (s):	<input type="text"/>	Area under the curve:	<input type="text"/>	Tipo de curva:	<input type="text"/>
Tiene ecografía:	<input type="text" value="No"/>	Características de la lesión en Ecografía:	<input type="text" value="Hipoecogénica"/>	Bordes:	<input type="text" value="Bien definidos"/>
Patrón de captación Ecografía:	<input type="text"/>				
Tiene TC:	<input type="text" value="No"/>				
Características de la lesión en TC: Visible:	<input type="text" value="No"/>	Bordes:	<input type="text" value="Bien definidos"/>	Captación:	<input type="text" value="Homogénea leve"/>
Tiene PAAS:	<input type="text" value="No"/>				
Tipo de PAAS:	<input type="text"/>				
Diagnóstico final:	<input type="text"/>				
<input type="button" value="Enviar"/>					

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Dykun RJ, Deitel M, Borowy ZJ, Jackson S. Treatment of parotid neoplasms. *Can J Surg*. 1980 Jan;23(1):14–9.
2. Obaid MA, Yusuf A. Surgical management of epithelial parotid tumours. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2004 Jul;14(7):394–9.
3. Donovan DT, Conley JJ. Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. *Laryngoscope*. 1984 Mar;94(3):324–9.
4. Myssiorek D, Ruah CB, Hybels RL. Recurrent pleomorphic adenomas of the parotid gland. *Head Neck*. 1990 Aug;12(4):332–6.
5. Touquet R, Mackenzie IJ, Carruth JA. Management of the parotid pleomorphic adenoma, the problem of exposing tumour tissue at operation. The logical pursuit of treatment policies. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1990 Dec;28(6):404–8.
6. Yu GY, Ma DQ, Liu XB, Zhang MY, Zhang Q. Local excision of the parotid gland in the treatment of Warthin's tumour. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Jun;36(3):186–9.
7. Korkmaz H, Yoo GH, Du W, et al. Predictors of nodal metastasis in salivary gland cancer. *J Surg Oncol*. 2002;80:186–189.
8. Wang YL, Li DS, Gan HL, et al. Predictive index for lymph node management of major salivary gland cancer. *Laryngoscope*. 2012;122:1497–1506.
9. Stennert E, Kisner D, Jungehuelsing M, et al. High incidence of lymph node metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;720–3.
10. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;904–8.
11. Eng CY, Evans AS, Quraishi MS, Harkness PA. A comparison of the incidence of facial palsy following parotidectomy performed by ENT and non-ENT surgeons. *J Laryngol Otol*. 2007;121:40–3.
12. Paris J, Facon F, Chrestian MA, Giovanni A, Zanaret M. [Diagnosis management of Warthin tumour: clinical presentation, fine needle cytology and MRI]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2004;125(1):65–9.
13. Thangarajah T, Reddy VM, Castellanos-Arango F, Panarese A. Current controversies in the management of Warthin tumour. *Postgrad Med J*. 2009 Jan;85(999):3–8.

14. Witt RL. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope*. 2002 Dec;112(12):2141–54.
15. Heller KS, Attie JN. Treatment of Warthin's tumor by enucleation. *Am. J. Surg*. 1988 Oct;156(4):294–6.
16. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Aug;32(7):1202–7.
17. Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, Iwai H, Yamashita T, Tanaka Y. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Mar 1;17(3):555–9.
18. Tsushima Y, Matsumoto M, Endo K, Aihara T, Nakajima T. Characteristic bright signal of parotid pleomorphic adenomas on T2-weighted MR images with pathological correlation. *Clin Radiol*. 1994 Jul;49(7):485–9.
19. Eida S, Ohki M, Sumi M, Yamada T, Nakamura T. MR factor analysis: improved technology for the assessment of 2D dynamic structures of benign and malignant salivary gland tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;27(6):1256–62.
20. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 2003 Feb;226(2):345–54.
21. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, Setoguchi T, Okafuji T, Soeda H, et al. Parotid gland tumors: can addition of diffusion-weighted MR imaging to dynamic contrast-enhanced MR imaging improve diagnostic accuracy in characterization? *Radiology*. 2008 Dec;249(3):909–16.
22. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, Diestel L, Petersen KU, Reitmeier F, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors: is a prediction of different histologic subtypes possible? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Mar;30(3):591–6.
23. Spinoza S, Halimi P. Interpretation pearls for MR imaging of parotid gland tumor. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*. 2013;130:30–5.
24. Ikeda M, Motoori K, Hanazawa T, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, et al. Warthin tumor of the parotid gland: diagnostic value of MR imaging with

- histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Aug;25(7):1256–62.
25. Motoori K, Yamamoto S, Ueda T, Nakano K, Muto T, Nagai Y, et al. Inter- and intratumoral variability in magnetic resonance imaging of pleomorphic adenoma: an attempt to interpret the variable magnetic resonance findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 Apr;28(2):233–46.
26. Prades JM, Oletski A, Faye MB, Dumollard JM, Timoshenko AP, Veyret C, et al. parotid Gland Masses: diagnostic value of MR imaging with histopathologic correlation. *Morphologie.* 2007;292:44–51.
27. Harriet C. Thoeny. Imaging of salivary gland tumours. *Cancer Imaging.* 2007;7:52–62.
28. Jenkins JR. The neck. *Atlas of neuroradiologic embryology, anatomy and variants.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 669–71.
29. Agur AM, ed. Grant's atlas of anatomy. Grant's atlas of anatomy. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.
30. Beale T, Madani G. Anatomy of the Salivary Glands. *seminars in ultrasound CT and MRI.* 2006;27:436–9.
31. Johns ME. The salivary glands: anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997;10:261–71.
32. Grant W. Carlson. THE SALIVARY GLANDS Embryology, Anatomy, and Surgical Applications. THE SALIVARY GLANDS Embryology, Anatomy, and Surgical Applications *Surgical Clinics of North America.* 2000;80(1).
33. Lowe LH, Stokes LS, Johnson JE et al. Swelling at the angle of the mandible: imaging of the pediatric parotid gland and periparotid region. *Radiographics.* 2001;21:1211–27.
34. Divi V, Fatt MA, Teknos TN, Mukherji SK. Use of cross-sectional imaging in predicting surgical location of parotid neoplasms. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:315–9.
35. Brea Álvarez B, Tuñón Gómez M. Perineural spread in head and neck tumors. *Radiologia.* 2014 Oct;56(5):400–12.
36. McKean ME. The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland: an anatomical study. *Br J Plast Surg.* 1985;38:1–5.
37. Weissman JL. Anterior facial vein and submandibular gland together: Predicting the histology of submandibular masses with CT or MR imaging. *Radiol.* 1998;208:411–6.

38. Wotson S, Mandel ID. The salivary secretions in health and disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1976.
39. Inan UU, Yilmaz MD, Demir Y, Degirmenci B, Ermis SS, Ozturk F. Characteristics of lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome: Case report of a family and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1307–14.
40. Haktanir A, Degirmenci B, Acar M, Albayrak R, Yucel A. CT findings of head and neck anomalies in lacrimo-auriculo-dento-digital (LADD) syndrome. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005;34:102–5.
41. Singh P, Warnakulasuriya S. Aplasia of submandibular salivary glands associated with ectodermal dysplasia. *J Oral Pathol Med*. 2004;33:634–6.
42. McDonald FG, Mantas J, McEwen CG, Ferguson MM. Salivary gland aplasia: an ectodermal disorder? *J Oral Pathol*. 1986;15:115–7.
43. Wiesenfeld D, FergusonMM, Allan CJ,McMillan NC, Scully CM. Bilateral parotid gland aplasia. *Br J Oral Surg*. 1983;21:175–8.
44. Haktanir A. CT and MR findings of bilateral submandibular gland aplasia associated with hypertrophied symmetrical sublingual glands herniated through mylohyoid defects. *Dentomaxillofac Radiol*. 2012 Jan;41(1):79–83.
45. Mathison CC, Hudgins PA. Bilateral submandibular gland aplasia with hypertrophy of sublingual glands. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:119–20.
46. Srinivasan A, Moyer JS, Mukherji SK. Unilateral submandibular gland aplasia associated with ipsilateral sublingual gland hypertrophy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:2214–6.
47. Yilmaz M, Karaman E, Isildak H, Enver O, Kilic F. Symptomatic unilateral submandibular gland aplasia associated with ipsilateral sublingual gland hypertrophy. *Dysphagia*. 2010;25:70–2.
48. Aiyappan SK, Ranga U, Veeraiyan S. Isolated unilateral aplasia of submandibular gland: a rare anomaly detected incidentally on computerized tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Aug;110(2):e54–56.
49. Cannon DE, Szabo S, Flanary VA. Heterotopic salivary tissue. *Am J Otolaryngol*. 2012 Aug;33(4):493–6.
50. Batsakis JG. Heterotopic and accessory salivary tissues. *Ann Otol Rhinol*

Laryngol. 1986;95:434–5.

51. Frommer J. The human accessory parotid gland: its incidence, nature, and significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43:671–6.

52. Acosta-Ochoa MI, Valenciano-Martínez S, Aller-Aparicio C, Palacios-Parada A, Rodríguez-Portela G, Pérez-Díaz V, et al. Iodide mumps. *Nefrologia.* 2014 May 21;34(3):422–3.

53. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ.* 1999;77:3–14.

54. Madani G, Beale T. Inflammatory conditions of the salivary glands. *Semin. Ultrasound CT MR.* 2006 Dec;27(6):440–51.

55. Goguen LA, April MM, Karmody CS, Carter BL. Self-induced pneumoparotitis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995 Dec;121(12):1426–9.

56. Dhanuthai K, Boonadulyarat M, Jaengjongdee T, Jiruedee K. A clinico-pathologic study of 311 intra-oral salivary gland tumors in Thais. *J. Oral Pathol. Med.* 2009 Jul;38(6):495–500.

57. Masanja MI, Kalyanyama BM, Simon ENM. Salivary gland tumours in Tanzania. *East Afr Med J.* 2003 Aug;80(8):429–34.

58. Saghravanian N, Ghazi N, Saba M. Clinicopathologic evaluation of salivary gland neoplasms: a 38-year retrospective study in Iran. *Annals of Diagnostic Pathology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2013 Dec 5]; Available from: <http://sciencedirect.papi.cph.es/science/article/pii/S1092913413001068>

59. Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;39(3):235–42.

60. Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Tennakoon TMPB, Saku T. Epithelial salivary tumors in Sri Lanka: a retrospective study of 713 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Jul;108(1):90–8.

61. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, Dores GM. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009;2899–906.

62. Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg.* 2012 Sep;16(3):267–83.

63. Fan CY, Wang J, Barnes EL. Expression of androgen receptor and

prostatic specific markers in salivary duct carcinoma: an immunohistochemical analysis of 13 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000 Apr;24(4):579–86.

64. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am. J. Clin. Pathol.* 2003 Jun;119(6):801–6.

65. Silvers AR, Som PM. Salivary glands. *Radiol Clin North Am.* 1998;36:941–66.

66. Katoh T, Ishige T, Kasai H, Naitoh J, Kaneko T, Kitamura. Malignant parotid gland tumors and facial nerve paralysis. 1984;240:139–44.

67. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC. Lyon, France; 2005.

68. Som PM, Brandwein MS. Salivary glands: anatomy and pathology. *Head and Neck Imaging* (ed 4). ed4 ed. St Louis: Mosby; 2003. p. 2005–133.

69. Okahara M, Kiyosue H, Hori Y, Matsumoto A, Mori H, Yokoyama S. Parotid tumors: MR imaging with pathological correlation. *Eur Radiol.* 2003 Dec;13 Suppl 4:L25–33.

70. Som PM, Biller HF. High-grade malignancies of the parotid gland: identification with MR imaging. *Radiology.* 1989 Dec;173(3):823–6.

71. Swartz JD, Rothman MI, Marlowe FI, Berger AS. MR imaging of parotid mass lesions: attempts at histopathologic differentiation. *J Comput Assist Tomogr.* 1989 Oct;13(5):789–96.

72. Ikeda K, Katoh T, Ha-Kawa SK, Iwai H, Yamashita T, Tanaka Y. The usefulness of MR in establishing the diagnosis of parotid pleomorphic adenoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996 Mar;17(3):555–9.

73. Yoo GH, Eisele DW, Askin FB, Driben JS, Johns ME. Warthin's tumor: a 40-year experience at The Johns Hopkins Hospital. *Laryngoscope.* 1994 Jul;104(7):799–803.

74. Honda K, Kashima K, Daa T, Yokoyama S, Nakayama I. Clonal analysis of the epithelial component of Warthin's tumor. *Hum. Pathol.* 2000 Nov;31(11):1377–80.

75. Viguer JM, Vicandi B, Jiménez-Heffernan JA, López-Ferrer P, González-

- Peramato P, Castillo C. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and management of Warthin's tumour of the salivary glands. *Cytopathology*. 2010 Jun;21(3):164–9.
76. Veder LL, Kerrebijn JDF, Smedts FM, den Bakker MA. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology in Warthin tumors. *Head Neck*. 2010 Dec;32(12):1635–40.
77. Ishikawa H, Ishii Y. Evaluation of salivary gland tumors with ^{99m}Tc-pertechnetate. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1984 Jul;42(7):429–34.
78. Sente M, Canji V, Dukić Z. [Lymphoma of the parotid salivary gland]. *Med. Pregl.* 1998 Feb;51(1-2):77–81.
79. Kilic E, Ibrahimov M, Aslan M, Yener HM, Karaman E. Inflammatory myofibroblastic tumor of the parotid gland. *J Craniofac Surg.* 2012 Nov;23(6):e557–558.
80. Chan JKC. Inflammatory pseudotumor: a family of lesions of diverse nature and etiology. *Adv Anat Pathol.* 1996;3:156–71.
81. Thoeny HC, De Keyzer F, Claus FG, Sunaert S, Hermans R. Gustatory stimulation changes the apparent diffusion coefficient of salivary glands: initial experience. *Radiology*. 2005 May;235(2):629–34.
82. Eida S, Sumi M, Nakamura T. Multiparametric magnetic resonance imaging for the differentiation between benign and malignant salivary gland tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Mar;31(3):673–9.
83. Motoori K, Iida Y, Nagai Y, Yamamoto S, Ueda T, Funatsu H, et al. MR Imaging of Salivary Duct Carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 May 1;26(5):1201–6.
84. Ogawa T, Suzuki T, Sakamoto M, Watanabe M, Tateda Y, Oshima T, et al. Correct diagnosis of Warthin tumor in the parotid gland with dynamic MRI. *Tohoku J. Exp. Med.* 2012;227(1):53–7.
85. Batsakis JG. Carcinoma ex papillary cystadenoma lymphomatosum. Malignant Warthin's tumor. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1987 Apr;96(2 Pt 1):234–5.
86. Melato M, Falconieri G, Fanin R, Baccarani M. Hodgkin's disease occurring in a Warthin's tumor: first case report. *Pathol. Res. Pract.* 1986 Oct;181(5):615–20.
87. Therkildsen MH, Christensen N, Andersen LJ, Larsen S, Katholm M.

Malignant Warthin's tumour: a case study. *Histopathology*. 1992 Aug;21(2):167–71.

88. Moosavi H, Ryan C, Schwartz S, Donnelly JA. Malignant adenolymphoma. *Hum. Pathol*. 1980 Jan;11(1):80–3.

89. Yaman H, Gerek M, Tosun F, Deveci S, Kılıç E, Arslan HH. Myoepithelioma of the parotid gland in a child: a case report. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010 Jul;45(7):e5–e7.

90. Sciubba JJ, Brannon RB. Myoepithelioma of salivary glands: report of 23 cases. *Cancer*. 1982 Feb 1;49(3):562–72.

91. Dardick I, Cavell S, Boivin M, Hoppe D, Parks WR, Stinson J, et al. Salivary gland myoepithelioma variants. Histological, ultrastructural, and immunocytological features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;416(1):25–42.

92. Jang M, Park D, Lee SR, Hahm CK, Kim Y, Kim Y, et al. Basal cell adenoma in the parotid gland: CT and MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Apr;25(4):631–5.

93. Wilson TC, Robinson RA. Basal Cell Adenocarcinoma and Basal Cell Adenoma of the Salivary Glands: A Clinicopathological Review of Seventy Tumors with Comparison of Morphologic Features and Growth Control Indices. *Head Neck Pathol*. 2014 Aug 21;

94. Brandwein MS, Huvos AG. Oncocytic tumors of major salivary glands. A study of 68 cases with follow-up of 44 patients. *Am. J. Surg. Pathol*. 1991 Jun;15(6):514–28.

95. Patel ND, van Zante A, Eisele DW, Harnsberger HR, Glastonbury CM. Oncocytoma: the vanishing parotid mass. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Oct;32(9):1703–6.

96. Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2010 Jul;143(1):122–6.

97. Bjørndal K, Krogdahl A, Therkildsen MH, Overgaard J, Johansen J, Kristensen CA, et al. Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA). *Oral Oncol*. 2011 Jul;47(7):677–82.

98. Ellis GL. What's New in the AFIP Fascicle on Salivary Gland Tumors: A Few Highlights from the 4th Series Atlas. *Head Neck Pathol*. 2009 Jul

21;3(3):225–30.

99. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J. Pathol.* 1985 May;146(1):51–8.

100. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989--an epidemiological study. *Oral Oncol.* 1997 May;33(3):169–76.

101. Auclair PL, Goode RK, Ellis GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer.* 1992 Apr 15;69(8):2021–30.

102. Bai S, Clubwala R, Adler E, Sarta C, Schiff B, Smith RV, et al. Salivary Mucoepidermoid Carcinoma: A Multi-Institutional Review of 76 Patients. *Head Neck Pathol.* 2012 Oct 19;7(2):105–12.

103. Kim K, Sung M, Chung P, Rhee C, Park C, Kim W. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Jul 1;120(7):721–6.

104. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;

105. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;

106. van Weert S, Bloemena E, van der Waal I, de Bree R, Rietveld DHF, Kuik JD, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncology.* 2013 Aug;49(8):824–9.

107. Weon YC, Park S-W, Kim H-J, Jeong H-S, Ko Y-H, Park IS, et al. Salivary duct carcinomas: clinical and CT and MR imaging features in 20 patients. *Neuroradiology.* 2012 Jun;54(6):631–40.

108. Kashiwagi N, Takashima S, Tomita Y, Araki Y, Yoshino K, Taniguchi S, et al. Salivary duct carcinoma of the parotid gland: clinical and MR features in six patients. *Br J Radiol.* 2009 Oct;82(982):800–4.

109. Afzelius LE, Cameron WR, Svensson C. Salivary duct carcinoma--a clinicopathologic study of 12 cases. *Head Neck Surg.* 1987 Feb;9(3):151–6.

110. Colmenero Ruiz C, Patrón Romero M, Martín Pérez M. Salivary duct carcinoma: a report of nine cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1993 Jun;51(6):641–6.
111. Hui KK, Batsakis JG, Luna MA, Mackay B, Byers RM. Salivary duct adenocarcinoma: a high grade malignancy. *J Laryngol Otol.* 1986 Jan;100(1):105–14.
112. Olsen KD, Lewis JE. Carcinoma ex pleomorphic adenoma: a clinicopathologic review. *Head Neck.* 2001 Sep;23(9):705–12.
113. Kashiwagi N, Murakami T, Chikugo T, Tomita Y, Kawano K, Nakanishi K, et al. Carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Acta Radiol.* 2012 Apr 1;53(3):303–6.
114. Nouraei SAR, Hope KL, Kelly CG, McLean NR, Soames JV. Carcinoma ex benign pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005 Oct;116(5):1206–13.
115. Tumors of the Salivary Glands, Atlas of Tumor Pathology: Third Series, Fascicle 17 G. L. Ellis and P. L. Auclair. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. ISBN: 1 881041 26 3 (Printed). 1996. Price: \$69.00. ISBN: 1 881041 41 7 (CD-ROM). 1998. Price: \$65.00. *J. Pathol.* 2000 Dec 1;192(4):564–5.
116. Williams SB, Foss RD, Ellis GL. Inflammatory pseudotumors of the major salivary glands. Clinicopathologic and immunohistochemical analysis of six cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992 Sep;16(9):896–902.
117. Van Weert S, Manni JJ, Driessen A. Inflammatory myofibroblastic tumor of the parotid gland: case report and review of the literature. *Acta Otolaryngol.* 2005 Apr;125(4):433–7.
118. Rubin BP. Recent progress in the classification of soft tissue tumors: role of genetics and clinical implications. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:256–60.
119. Botev B, Casale M, Vincenzi B, D’Ascanio L, Santini D, Esposito V, et al. A giant sarcoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *In Vivo.* 2006 Dec;20(6B):907–10.
120. Chang RC, Dave SP, Robinson PG. Undifferentiated pleomorphic sarcoma of the parotid gland: a rare pediatric case. *Head Neck.* 2008 Jul;30(7):970–3.
121. Luna MA, Tortoledo ME, Ordóñez NG, Frankenthaler RA, Batsakis JG. Primary sarcomas of the major salivary glands. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1991 Mar;117(3):302–6.

122. Dispenza F, Cicero G, Mortellaro G, Marchese D, Kulamarva G, Dispenza C. Primary Non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2011 Oct;77(5):639–44.
123. Boulaich M, Oujilal A, Benbouzid A, Lazrak A, Benchaqroun L, Jazouli N, et al. [Secondary malignant tumors of the parotid area]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1994;111(7):415–9.
124. Bron LP, Traynor SJ, McNeil EB, O'Brien CJ. Primary and metastatic cancer of the parotid: comparison of clinical behavior in 232 cases. *Laryngoscope*. 2003 Jun;113(6):1070–5.
125. Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands--analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Pathol. Res. Pract*. 1986 Dec;181(6):684–92.
126. Jouzdani E, Yachouh J, Costes V, Faillie JL, Cartier C, Poizat F, et al. Prognostic value of a three-grade classification in primary epithelial parotid carcinoma: result of a histological review from a 20-year experience of total parotidectomy with neck dissection in a single institution. *Eur. J. Cancer*. 2010 Jan;46(2):323–31.
127. Sobin LH, Compton CC. TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5336–9.
128. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. [cited 2014 Nov 23]. Available from: <http://www.springer.com/medicine/surgery/book/978-0-387-88440-0>
129. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg*. 1986 Feb;8(3):177–84.
130. Levitt SH, McHugh RB, Gómez-Marin O, Hyams VJ, Soule EH, Strong EW, et al. Clinical staging system for cancer of the salivary gland: a retrospective study. *Cancer*. 1981 Jun 1;47(11):2712–24.
131. Upton DC, McNamar JP, Connor NP, Harari PM, Hartig GK. Parotidectomy: ten-year review of 237 cases at a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 May;136(5):788–92.
132. Yuan X, Gao Z, Jiang H, Yang H, Lv W, Wang Z, et al. Predictors of facial palsy after surgery for benign parotid disease: multivariate analysis of 626 operations. *Head Neck*. 2009 Dec;31(12):1588–92.
133. Takahashi N, Okamoto K, Ohkubo M, Kawana M. High-resolution

- magnetic resonance of the extracranial facial nerve and parotid duct: demonstration of the branches of the intraparotid facial nerve and its relation to parotid tumours by MRI with a surface coil. *Clin Radiol*. 2005 Mar;60(3):349–54.
134. Li C, Li Y, Zhang D, Yang Z, Wu L. 3D-FIESTA MRI at 3 T demonstrating branches of the intraparotid facial nerve, parotid ducts and relation with benign parotid tumours. *Clin Radiol*. 2012 Nov;67(11):1078–82.
 135. Ferrero S, Cattaneo L, Peri A, Braidotti P, Cioffi U, Scaramellini G, et al. Poorly differentiated carcinoma arising from adenolymphoma of the parotid gland. *BMC Surg*. 2003;3:1.
 136. Scianna JM, Petruzelli GJ. Contemporary management of tumors of the salivary glands. *Curr Oncol Rep*. 2007;134–8.
 137. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, et al. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;917–28.
 138. Zenk J, Iro H, Klintworth N, Lell M. Diagnostic imaging in sialadenitis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009 Aug;21(3):275–92.
 139. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. *Radiology*. 2000;216:19–29.
 140. Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. *Eur J Radiol*. 2008 Jun;66(3):419–36.
 141. Rabinov JD. Imaging of salivary gland pathology. *Radiol Clin North Am*. 2000;38:1047–57.
 142. Arcelin L. Radiographie d'un calcul salivaire de la glande sublinguale. *Lyon Me'd*. 1921;118:769–73.
 143. Ngu RK, Brown JE, Whaites EJ. Salivary duct strictures: nature and incidence in benign salivary obstruction. *Dentomaxillofac Radiol*. 2007;36:63–7.
 144. Howlett DC. High resolution ultrasound assessment of the parotid gland. *Br J Radiol*. 2003;76:271–7.
 145. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationships, Pathologic Conditions and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2006;26:745–63.
 146. Sodhi KS, Bartlett M, Prabhu NK. Role of high resolution ultrasound in parotid lesions in children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2011 Nov;75(11):1353–8.
 147. Gritzmam N, Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Hubner E.

Sonography of the salivary glands. *Eur Radiol.* 2003;13:964–75.

148. Luczewski L, Golusinski P, Pazdrowski J, Pienkowski P, Kordylewska M, Guntinas-Lichius O, et al. The ultrasound examination in assessment of parotid gland tumours: the novel graphic diagram. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jul;270(7):2129–33.

149. Białek EJ, Jakubowski W, Karpińska G. Role of ultrasonography in diagnosis and differentiation of pleomorphic adenomas: work in progress. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003 Sep;129(9):929–33.

150. Bozzato A, Zenk J, Greess H, et al. Potential of ultrasound diagnosis for parotid tumors: analysis of qualitative and quantitative parameters. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:642–6.

151. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzatto G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler sonography of salivary glands. *AJR Am J Roentgenol.* 1994 Oct;163(4):933–41.

152. Rong X, Zhu Q, Ji H, Li j and Huilian Huang. Differentiation of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor of the parotid gland: ultrasonographic features. *Acta Radiologica.* 2014;55:1203–9.

153. Schick S, Steiner E, Gahleitner A, Böhm P, Helbich T, Ba-Ssalamah A, et al. Differentiation of benign and malignant tumors of the parotid gland: value of pulsed Doppler and color Doppler sonography. *Eur Radiol.* 1998;8(8):1462–7.

154. Yuan WH, Hsu HC, Chou YH, et al. Gray-scale and color Doppler ultrasonographic features of pleomorphic adenoma and Warthin's tumor in major salivary glands. *Clin Imaging.* 2009;33:348–53.

155. Gallipoli A, Manganella G, De Lutiodi di Castelguidone E, Mastro A, Ionna F, Pezzullo L, et al. Ultrasound contrast media in the study of salivary gland tumors. *Anticancer Res.* 2005 Jun;25(3c):2477–82.

156. Knopf A, Mansour N, Chaker A, Bas M, Stock K. Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions--a pilot study. *Eur J Radiol.* 2012 Nov;81(11):3300–5.

157. Klotz LV, Gürkov R, Eichhorn ME, Siedek V, Krause E, Jauch K-W, et al. Perfusion characteristics of parotid gland tumors evaluated by contrast-enhanced ultrasound. *European Journal of Radiology.* 2013 Dec;82(12):2227–32.

158. Badea AF, Bran S, Tamas-Szora A, Floareş A, Badea R, Baciut G. Solid parotid tumors: an individual and integrative analysis of various ultrasonographic

criteria. A prospective and observational study. *Med Ultrason*. 2013 Dec;15(4):289–98.

159. Dumitriu D, Dudea SM, Botar-Jid C, Băciut G. Ultrasonographic and sonoelastographic features of pleomorphic adenomas of the salivary glands. *Med Ultrason*. 2010 Sep;12(3):175–83.

160. Wierzbička M, Kałużny J, Szczepanek-Parulska E, Stangierski A, Gurgul E, Kopeć T, et al. Is sonoelastography a helpful method for evaluation of parotid tumors? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012 Dec 13;270(7):2101–7.

161. Jafari A, Royer B, Lefevre M. Value of the cytological diagnosis in the treatment of parotid tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:381–5.

162. KunM. A new instrument for the diagnosis of tumors. *Month J Med Sci*. 1847;7(KunM. A new instrument for the diagnosis of tumors. *Month J Med Sci* 1847;7:853–4.):853–4.

163. McGurk M, Hussain K. Role of fine needle aspiration cytology in the management of the discrete parotid lump. *Ann R Coll Surg Engl*. 1997;79:198–202.

164. Kline TS, Kannan V, Kline IK. Lymphadenopathy and aspiration biopsy cytology: review of 376 superficial nodes. *Cancer*. 1984;(54):1076–81.

165. Balakrishnan K, Castling B, McMahon J, et al. Fine needle aspiration cytology in the management of a parotid mass: a two centre retrospective study. *Surgeon*. 2005;3(2):67–72.

166. Sharma G, Jung AS. US-Guide fine needle aspiration of major salivary gland masses and adjacent lymph nodes: accuracy and impact on clinical decision making. *Radiol*. 2011;

167. Howlett DC, Menezes LJ, Lewis K, Moody AB, Violaris N, Williams MD. Sonographically guided core biopsy of a parotid mass. *AJR*. 2007;188(1):223–7.

168. Loggins JP, Urquhart A. Preoperative distinction of parotid lymphomas. *J Am Coll Surg*. 2004;199(1):58–61.

169. Lioe TF, Elliott H, Allen DC, Spence RA. The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy; uses and limitations of the technique. *Cytopathology*. 10(5):291 – 297.

170. Paris J, Facon F, Pascal T. Preoperative diagnostic values of fine-needle

cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:27–31.

171. Inadequate rates are lower when FNAC samples are taken by cytopathologists. *Cytopathology.* 2003;14:327–31.

172. Frable MA , Frable WJ . Fine-needle aspiration biopsy of salivary glands. *Laryngoscope.* 1991;101(3):245–9.

173. Alphas HH, Eisele DW, Westra WH. The role of fine needle aspiration in the evaluation of parotid masses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Apr;14(2):62–6.

174. Buckland JR, Manjaly G, Violaris N, Howlett DC. Ultrasound-guided cutting-needle biopsy of the parotid gland. *J Laryngol Otol.* 1999;113:988–922.

175. Breeze J, Andi A, Williams MD, Howlett DC. The use of fine needle core biopsy under ultrasound guidance in the diagnosis of a parotid mass. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:78–9.

176. Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2014 Mar;124(3):695–700.

177. Seeding of parotid carcinoma along Vim-Silverman needle tract. *J Otolaryngol.* 1979;8(1):49–52.

178. Pratap R , Qayyum A , Ahmed N , Jani P , Berman LH. Ultrasound-guided core needle biopsy of parotid gland swellings. *J Laryngol Otol.* 2009;123(4):449–52.

179. Wan YL , Chan SC , Chen YL , et al. Ultrasonography- guided core-needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR.* 2004;25(9):1608–12.

180. Howlett DC , Menezes LJ , Lewis K , Moody AB , Violaris N , Williams MD. Sonographically guided core biopsy of a parotid mass. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):223–7.

181. Parret J, Peyrin JO. Radioisotopic investigations in salivary pathology. *Clin Nucl Med.* 1979 Jun;4(6):250–61.

182. Miyake H, Matsumoto A, Hori Y, Takeoka H, Kiyosue H, Hori Y, et al. Warthin's tumor of parotid gland on Tc-99m pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation: Tc-99m uptake, size, and pathologic correlation. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2472–8.

183. Murata Y, Yamada I, Umehara I, Okada N, Shibuya H. Diagnostic

accuracy of technetium-99m-pertechnetate scintigraphy with lemon juice stimulation to evaluate Warthin's tumor. *J. Nucl. Med.* 1998 Jan;39(1):43–6.

184. Motoori K, Ueda T, Uchida Y, Chazono H, Suzuki H, Ito H. Identification of Warthin tumor: magnetic resonance imaging versus salivary scintigraphy with technetium-99m pertechnetate. *J Comput Assist Tomogr.* 2005 Aug;29(4):506–12.

185. Okamura T, Kawabe J, Koyama K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:209–13.

186. McGuirt WF, Keyes JW Jr, Greven KM, Williams DW, 3rd, Watson NE Jr, Cappellari JO. Preoperative identification of benign versus malignant parotid masses: a comparative study including positron emission tomography. *Laryngoscope.* 1995;105:579–84.

187. Uchida Y, Minoshima S, Kawata T, Motoori K, Nakano K, Kazama T, et al. Diagnostic value of FDG PET and salivary gland scintigraphy for parotid tumors. *Clin Nucl Med.* 2005 Mar;30(3):170–6.

188. Castaldi P, Leccisotti L, Bussu F, Micciche F, Rufini V. Role of 18F-FDG PET-CT in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013 Feb;33(1):1–8.

189. Lima RA, Tavares MR, Dias FL, Kligerman J, Nascimento MF, Barbosa MM, et al. Clinical Prognostic Factors in Malignant Parotid Gland Tumors. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery.* 2005 Nov 1;133(5):702–8.

190. Rodríguez-Cuevas S, Labastida S, Baena L, Gallegos F. Risk of nodal metastases from malignant salivary gland tumors related to tumor size and grade of malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1995;252(3):139–42.

191. Kim JY, Lee S, Kim JS, Kim SY, Nam SY, Choi S-H, et al. Diagnostic value of neck node status using 18F-FDG PET for salivary duct carcinoma of the major salivary glands. *J. Nucl. Med.* 2012 Jun;53(6):881–6.

192. Kim MJ, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for Detecting Neck Metastasis in Patients with Salivary Gland Carcinomas: Preoperative Planning for Necessity and Extent of Neck Dissection. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:899–905.

193. Gupta S. Approaches for Percutaneous Needle Placement for Various Head and Neck Procedures. *Neuroimaging Clinics of North America.* 2009

May;19(2):149–60.

194. Kei PL, Tan TY. CT “invisible” lesion of the major salivary glands a diagnostic pitfall of contrast-enhanced CT. *Clin Radiol*. 2009 Jul;64(7):744–6.

195. Mancuso A, Rice D, Hanafee W. Computed tomography of the parotid gland during contrast sialography. *Radiology*. 1979;132:211–3.

196. Som PM, Biller HF. The combined CT-sialogram. *Radiology*. 1980;135:387–90.

197. Wada A, Uchida N, Yokokawa M, et al. Radiation-induced xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;53–8.

198. Batsakis JG. *Tumors of the Head and Neck*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1979.

199. Freling NJ, Molenaar WM, Vermey A, Mooyaart EL, Panders AK, Annyas AA, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology*. 1992 Dec;185(3):691–6.

200. Joe VQ, Westesson PL. Tumors of the parotid gland: MR imaging characteristics of various histologic types. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Aug;163(2):433–8.

201. Som PM, Curtin HD. *Head and Neck Imaging*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1996.

202. Harnsberger HR. *Handbook of Head and Neck Imaging*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1990.

203. Takashima S, Wang J, Takayama F, Momose M, Matsushita T, Kawakami S, et al. Parotid masses: prediction of malignancy using magnetization transfer and MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Jun;176(6):1577–84.

204. Vogl TJ, Dresel SHJ, Spath M, et al. Parotid gland: plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. 1990;177: 667–674.

205. Mancuso AA, Hanafee WN. *Salivary Gland*. 2nd ed. Baltimore: Md: Williams & Wilkin; 1985.

206. Ishibashi M, Fujii S, Kawamoto K, Nishihara K, Matsusue E, Kodani K, et al. Capsule of parotid gland tumor: evaluation by 3.0 T magnetic resonance imaging using surface coils. *Acta Radiol*. 2010 Dec;51(10):1103–10.

207. Sakamoto M, Iikubo M, Kojima I, Sasano T, Mugikura S, Murata T, et al. Diagnostic value of capsule-like rim enhancement on magnetic resonance imaging

for distinguishing malignant from benign parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;43(9):1035–41.

208. Shimizu M, Ussmüller J, Hartwein J, Donath K, Kinukawa N. Statistical study for sonographic differential diagnosis of tumorous lesions in the parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Aug;88(2):226–33.

209. Zajkowski P, Jakubowski W, Bialek EJ. Pleomorphic adenoma and adenolymphoma in ultrasonography. *Eur J Ultrasound*. 2000;12:23–9.

210. Goldmann E. The Growth of Malignant Disease in Man and the Lower Animals, with special reference to the Vascular System. *Proc. R. Soc. Med*. 1908;1(Surg Sect):1–13.

211. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in Oncology*. 2002 Dec 16;29(6):15–8.

212. Gullino PM. Angiogenesis and oncogenesis. *J. Natl. Cancer Inst*. 1978 Sep;61(3):639–43.

213. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249–57.

214. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med*. 1971 Nov 18;285(21):1182–6.

215. Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jan;188(1):11–23.

216. Lassau N, Chami L, Chebil M, Benatsou B, Bidault S, Girard E, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments. *Discov Med*. 2011 Jan;11(56):18–24.

217. Faggioni L, Neri E, Bartolozzi C. CT Perfusion of Head and Neck Tumors: How We Do It. *American Journal of Roentgenology*. 2010 Jan 1;194(1):62–9.

218. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. *Radiol. Clin. North Am*. 2009 Jan;47(1):161–78.

219. Miles KA, Lee T-Y, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *Eur Radiol*. 2012 Jul;22(7):1430–41.

220. Srinivasan A, Mohan S, Mukherji SK. Biologic Imaging of Head and Neck Cancer: The Present and the Future. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Apr

1;33(4):586–94.

221. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, Knecht R, Thng CH, Koh TS, et al. Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: feasibility of the method and initial results. *Eur J Radiol.* 2007 Nov;64(2):258–65.
222. Dong Y, Lei G-W, Wang S-W, Zheng S-W, Ge Y, Wei F-. Diagnostic value of CT perfusion imaging for parotid neoplasms. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014;43(1):20130237.
223. Jin GQ, Su DK, Xie D, Zhao W, Liu LD, Zhu XN. Distinguishing benign from malignant parotid gland tumours: low-dose multi-phasic CT protocol with 5-minute delay. *Eur Radiol.* 2011 Aug;21(8):1692–8.
224. Takashima S, Noguchi Y, Okumura T, Aruga H, Kobayashi T. Dynamic MR imaging in the head and neck. *Radiology.* 1993 Dec;189(3):813–21.
225. Furukawa M, Parvathaneni U, Maravilla K, Richards TL, Anzai Y. Dynamic contrast-enhanced MR perfusion imaging of head and neck tumors at 3 Tesla. *Head & Neck.* 2013;923–9.
226. Tomura N, Omachi K, Sakuma I, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in radiotherapeutic efficacy in the head and neck tumors. *Am J Otolaryngol.* 2005;26:163–7.
227. Baba Y, Yamashita Y, Onomichi M. Dynamic MR imaging and radiotherapy. *Magn Reson Med Sci.* 2002;1:32–7.
228. Fischbein NJ, Noworolski SM, Henry RG, Kaplan MJ, Dillon WP, Nelson SJ. Assessment of metastatic cervical adenopathy using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2013;24:301–11.
229. Kim YJ, Chang KH, Song IC, Kim HD, Seong SO, Kim YH, et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 Dec;171(6):1487–90.
230. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology.* 1988 Aug 1;168(2):497–505.
231. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Saito A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology.* 2001 Sep;220(3):621–30.

232. Eida S, Sumi M, Sakihama N, Takahashi H, Nakamura T. Apparent diffusion coefficient mapping of salivary gland tumors: prediction of the benignancy and malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jan;28(1):116–21.
233. Steens SCA, Admiraal-Behloul F, Schaap JA, Hoogenraad FGC, Wheeler-Kingshott CAM, le Cessie S, et al. Reproducibility of brain ADC histograms. *Eur Radiol*. 2004 Mar;14(3):425–30.
234. Yoshino N, Yamada I, Ohbayashi N, Honda E, Ida M, Kurabayashi T, et al. Salivary glands and lesions: evaluation of apparent diffusion coefficients with split-echo diffusion-weighted MR imaging--initial results. *Radiology*. 2001 Dec;221(3):837–42.
235. Sumi M, Takagi Y, Uetani M, Morikawa M, Hayashi K, Kabasawa H, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Apr;178(4):959–65.
236. Ghezzi EM, Lange LA, Ship JA. Determination of variation of stimulated salivary flow rates. *J. Dent. Res*. 2000 Nov;79(11):1874–8.
237. Habermann CR, Gossrau P, Graessner J, Arndt C, Cramer MC, Reitmeier F, et al. Diffusion-weighted echo-planar MRI: a valuable tool for differentiating primary parotid gland tumors? *Rofo*. 2005 Jul;177(7):940–5.
238. Divi V, Fatt MA, Teknos TN, Mukherji SK. Use of cross-sectional imaging in predicting surgical location of parotid neoplasms. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29:315–9.